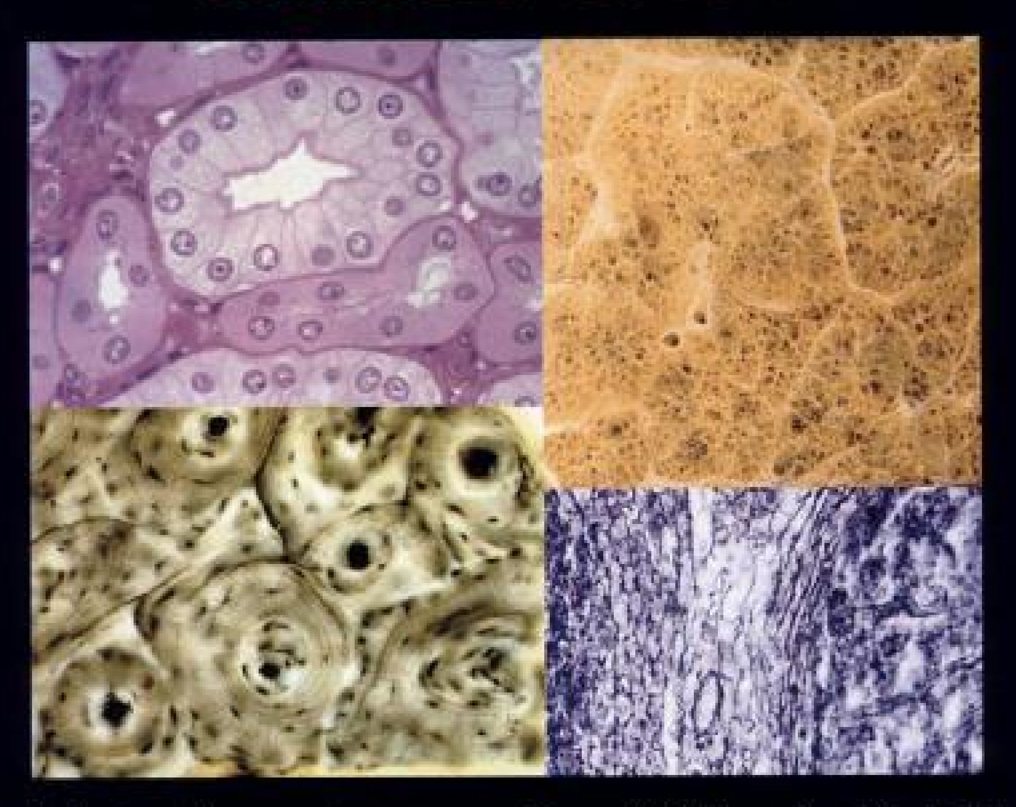
HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE

Une introduction à l'anatomie pathologique

• KIERSZENBAUM •



Traduction de la 1re édition américaine par Pierre Validire et Patricia Validire-Charpy



HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE

Une introduction à l'anatomie pathologique

Chez De Boeck Université
Extrait du catalogue

BERTHET J., *Dictionnaire de biologie*

KARP G., *Biologie cellulaire et moléculaire, 2e édition*

LODISH H., *et al.*, *Biologie moléculaire de la cellule, 3e édition*

PRESCOTT L.M., HARLEY J.-P. et KLEIN D.A., *Microbiologie, 2e édition*

STEVENS A. et LOWE J., *Histologie humaine*

STEVENS A., LOWE J. et YOUNG B., *Anatomie pathologique. Atlas de Wheater*

STEVENS A. et LOWE J., *Anatomie pathologique générale et spéciale*

WHEATER P.R., YOUNG B. et HEATH J.W., *Histologie fonctionnelle*

HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE

Une introduction à l'anatomie pathologique

• Abraham L. KIERSZENBAUM •

Traduction de la 1re édition américaine par Pierre Validire et Patricia Validire-Charpy



Ouvrage original

Histology and Cell Biology. An Introduction to Pathology by Abraham L. Kierszenbaum.
Originally published by Mosby, an imprint of Elsevier Science Limited.

1re édition

Imprimé en Espagne

Dépôt légal :
Bibliothèque nationale Paris : juin 2006
Bibliothèque royale de Belgique : 2006/0074/217

ISBN 2-8041-4910-2

Cet ouvrage est dédié avec amour et considération à Laura L. Tres, collègue, partenaire de recherche, meilleure amie, épouse et mère de nos deux filles Adriana et Silvia.

À la mémoire de ma mère et de mon père, qui auraient à présent compris pourquoi.

AVANT-PROPOS À L'ÉDITION AMÉRICAINE

Cet ouvrage constitue une approche imagée de l'apprentissage de l'histologie dans le contexte de la biologie cellulaire, en introduction à l'étude de l'anatomie pathologique et de la médecine clinique. Cette approche illustrée est née de plus de trente années d'expérience de l'enseignement de l'histologie à des étudiants en médecine. Elle résulte du besoin de transmettre et de renforcer les concepts fondamentaux dont l'acquisition doit être impérativement maîtrisée et s'adapte parfaitement aux nouvelles contraintes de temps imposées par le cursus d'enseignement des sciences fondamentales dans la plupart des facultés de médecine. Le point essentiel de cette approche imagée est de fournir aux étudiants en médecine l'ensemble des bases scientifiques nécessaires à la compréhension des mécanismes physiopathologiques des maladies. La partie consacrée à la biologie cellulaire, quoique non exhaustive, apporte le bagage nécessaire à son intégration dans l'étude des tissus. Les étudiants en anatomie pathologique retrouveront dans cet ouvrage le rappel des données histologiques fondamentales indispensables à leur formation. L'histologie et l'anatomie pathologique sont des sciences médicales fondées sur l'observation visuelle, et les illustrations incluses dans ce livre faciliteront leur interprétation des situations cliniques.

Ce livre comprend six parties, chacune précédée par une énumération d'objectifs d'étude. La partie I réunit l'histologie et la biologie cellulaire dans le contexte des tissus fondamentaux. Son 3e chapitre, Signalisation cellulaire, concerne une matière rarement abordée dans un ouvrage d'histologie. Il permet de mettre en évidence le fait que l'étude des tissus et des organes ne peut être dissociée de la physiologie, de la biochimie ni de la biologie moléculaire. Les parties II à VI décrivent plusieurs appareils regroupés en fonction de leur rôle principal, dans le but d'en permettre une compréhension globale. Les étudiants pourront se rendre compte que les différents organes sont regroupés de façon didactique. Dans la partie VI consacrée à l'appareil reproducteur, les différentes têtes de chapitre s'affranchissent de la terminologie classique pour insister sur les fonctions essentielles. Toutes les données sont présentées de façon claire, concise et agréable à appréhender grâce à la présentation de nombreux schémas en couleurs et photographies illustrant les données à acquérir. Certains schémas reprennent les données du texte en les résumant, d'autres leur apportent une information complémentaire ou plus précise. Les étudiants devraient trouver cette approche imagée tout à fait adaptée à la révision de concepts complexes, facilitant leur mémorisation lors de la préparation de leurs examens. Les professeurs, quant à eux, devraient apprécier le fait qu'elle les laisse totalement libres dans la conduite de leur enseignement.

De nombreuses personnes impliquées dans ce projet doivent ici être remerciées. Mes premiers remerciements vont à plusieurs classes de la *Sophie Davis School of Biomedical Education* et de la *City University of New York Medical School*, qui ont utilisé les précédentes versions imprimées en noir et blanc de cet ouvrage. Elles ont contribué à rendre le message plus clair quoique plus consistant. Leurs réflexions ont permis la meilleure présentation possible de l'ouvrage du point de vue des étudiants. J'ai bien sûr une reconnaissance particulière pour l'ensemble des collègues avec lesquels j'ai travaillé durant toutes ces années. Edward W. Gresik a investi du temps et de l'énergie pour s'assurer que les mots et les schémas reflétaient les concepts que nous voulions transmettre à nos étudiants. Ilia I. Glezer, Grace Migliorisi et Wan-hua Amy Yu ont fourni du matériel photographique de grande qualité, ainsi que des encouragements, des suggestions et des commentaires. Laura L. Tres a relu chaque ligne du texte et chaque illustration. Elle s'est assurée, de façon naturelle et efficace, que les modifications introduites l'étaient pour dissiper les doutes et éviter les mauvaises interprétations. Mes remerciements particuliers vont également à Charles A. Blake et à ses collègues du *Department of Cell Biology and Neuroscience* de l'Université de Columbia en Caroline du Sud, pour leurs suggestions et leurs commentaires adéquats. Ma gratitude va aussi au groupe d'élèves du *2000 Harvard-Macy Program for Physician Educators* et à Gordon Harper qui ont examiné la première version laser imprimée en couleurs de ce livre, pour leurs remarques et leur soutien. Enfin, je remercie *Harcourt Health Sciences* d'avoir permis à nos étudiants de pouvoir utiliser une version en couleurs de cet ouvrage.

Abraham L. KIERSZENBAUM

HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE

Une introduction à l'Anatomie Pathologique

Objectifs pédagogiques

La Partie I, **Tissus fondamentaux et biologie cellulaire associée**, est consacrée aux quatre tissus fondamentaux : les **épithéliums**, le **tissu conjonctif**, le **tissu musculaire** et le **tissu nerveux**. Le chapitre étudiant le tissu conjonctif inclut la description du tissu adipeux, du cartilage et de l'os, que vient compléter l'analyse des processus d'ossification. Le **sang** et l'**hématopoïèse** ont également été rattachés au tissu conjonctif. Le chapitre décrivant le **tissu nerveux** inclut les principaux aspects histologiques du système nerveux central et périphérique, et se prolonge par l'étude des **organes sensoriels** de la vision et de l'audition.

Dans les chapitres 1, 2 et 3 :

1. Vous étudierez la classification des épithéliums, passerez en revue les différents aspects de la biologie cellulaire liée à la nature polarisée de ces tissus et comprendrez le rôle des molécules d'adhésion cellulaire et des complexes jonctionnels dans le maintien de la nature cohésive des épithéliums.
2. Vous découvrirez les composants du **cytosquelette** et du **noyau de la cellule**.
3. Vous apprendrez la nomenclature des glandes exocrines et étudierez la structure et les fonctions de la **membrane plasmique** et des **cytomembranes**, ainsi que des **organites** et des **inclusions** intracellulaires.
4. Un chapitre spécial consacré à la **signalisation cellulaire** consolidera vos connaissances sur les interactions cellulaires impliquant des hormones et des facteurs de croissance.

Dans les chapitres 4 et 5 :

1. Vous étudierez la classification des différents types de tissu conjonctif, incluant les tissus conjonctifs spécialisés.
2. Vous découvrirez qu'une cellule « résidente », le **fibroblaste**, est responsable de la synthèse du collagène, des fibres élastiques et des constituants de la matrice extracellulaire.
3. Vous apprendrez comment des cellules « migrantes », comme les **macrophages**, les **lymphocytes**, les **mastocytes** et les **plasmocytes**, participent aux fonctions du tissu conjonctif.
4. Vous étudierez la structure et la fonction du tissu adipeux et des différents types de cartilage, l'organisation du tissu osseux et les mécanismes de formation de l'os à partir d'ébauches de mésenchyme ou de cartilage hyalin.

Dans le chapitre 6 :

1. Vous apprendrez à reconnaître les différents types de cellules sanguines ainsi que les précurseurs des hématies, des leucocytes et des plaquettes présents dans la moelle osseuse.
2. Vous découvrirez comment les sélectines et les intégrines participent à l'extravasation des cellules inflammatoires vers le tissu conjonctif par le mécanisme du *homing*.

Dans le chapitre 7 :

1. Vous apprendrez à différencier les trois types de tissu musculaire — **squelettique**, **cardiaque** et **lisse** — et appliquerez les principes appris dans la partie consacrée au cytosquelette du Chapitre 1 pour en comprendre les mécanismes fonctionnels.
2. Vous étudierez les principaux aspects des dystrophies musculaires.

Dans les chapitres 8 et 9 :

1. Vous étudierez les interconnexions des neurones et des cellules gliales dans le système nerveux central et les modes d'association structuraux des nerfs du système nerveux périphérique.
2. Vous découvrirez en détail les aspects histologiques de deux organes sensoriels, l'**œil** et l'**oreille**, et appliquerez les principes appris dans le chapitre consacré au tissu nerveux à la compréhension de leur structure et leur fonction.

1. ÉPITHELIUM

Classification

L'épithélium est une nappe étroitement cohésive de cellules qui recouvre ou borde les surfaces de l'organisme (par exemple, la peau, l'intestin, les canaux excrétoires) et qui constitue les unités fonctionnelles des glandes sécrétoires (par exemple, les glandes salivaires, le foie).

La classification et la nomenclature traditionnelles des différents types d'épithéliums reposent sur l'observation de la **forme des cellules en deux dimensions, au microscope optique**.

Les épithéliums sont classés en trois catégories principales en fonction du nombre de couches cellulaires et de la forme des cellules de la couche la plus externe :

1. Les **épithéliums simples** (Figure 1-1) sont constitués d'une seule couche de cellules et se répartissent en épithéliums **pavimenteux simples**, **cubiques simples** et **cylindriques simples**, en fonction de la hauteur et de la largeur des cellules. On utilise le terme spécialisé d'**endothélium** pour désigner l'épithélium simple bordant les vaisseaux sanguins et lymphatiques. De même, le **mésothélium** correspond à l'épithélium simple qui borde toutes les cavités de l'organisme (péritoine, péricarde et plèvre).

2. Les **épithéliums stratifiés** (Figure 1-2) sont formés de deux ou plusieurs couches cellulaires. Les épithéliums stratifiés se répartissent, en fonction de la forme des cellules de leur couche superficielle ou externe, en **pavimenteux stratifiés**, **cubiques stratifiés** et **cylindriques stratifiés**. Le type le plus répandu est l'épithélium pavimenteux stratifié qui se subdivise en épithélium **peu kératinisant** (classiquement appelé **non kératinisant**, *N.D.T.*) et en épithélium **fortement kératinisant** (aussi appelé **kératinisant**, *N.D.T.*). Les cellules de la couche superficielle d'un épithélium pavimenteux stratifié peu kératinisant sont **nucléées** (par exemple, œsophage, vagin). La **couche superficielle d'un épithélium pavimenteux stratifié fortement kératinisant est dépourvue de noyaux** (par exemple, l'épiderme).

Les cellules basales alignées le long de la membrane basale ont une forte activité mitotique et assurent le remplacement des différents types de cellules des couches supérieures.

3. Les **épithéliums pseudo-stratifiés** (Figure 1-3) sont constitués de cellules basales et cylindriques reposant toutes sur la membrane basale. Cependant, seules les cellules cylindriques atteignent la face luminale. Le fait que les noyaux des cellules basales et cylindriques soient observés à des niveaux différents donne l'impression d'une organisation d'épithélium stratifié. À l'intérieur de cette catégorie on distingue :

1. L'**épithélium cylindrique cilié pseudo-stratifié** de la trachée.
2. L'**épithélium cylindrique pseudo-stratifié muni de stéréocils** de l'épididyme.
3. L'**épithélium de type transitionnel** des voies urinaires, encore appelé **urothélium**.

L'urothélium est également constitué de cellules basales et de cellules cylindriques ou superficielles. L'une de ses caractéristiques est sa grande variation de hauteur en fonction de la distension ou de la contraction de l'organe (voir Chapitre 14).

Bien que cette classification ne tienne pas compte des aspects fonctionnels des épithéliums, elle est encore utilisée d'un point de vue descriptif. Nous utiliserons la classification morphologique des épithéliums en introduction à une conception plus dynamique de ce tissu fondamental reposant sur sa **polarité**.

Les épithéliums qui bordent les surfaces et les cavités de l'organisme comportent trois régions ou domaines (Figure 1-4) :

1. Le **domaine apical** est exposé à la lumière de la cavité ou à l'environnement extérieur.

2. Les faces latérales (**domaine latéral**) de cellules épithéliales voisines sont attachées les unes aux autres par des molécules d'adhérence et des complexes jonctionnels.

3. Le **domaine basal** est associé à la **lame basale** qui sépare l'épithélium du tissu de soutien sous-jacent. La lame basale est renforcée par des composants du tissu de soutien, l'ensemble constituant la **membrane basale**.

Les cellules épithéliales sont unies les unes aux autres par des complexes jonctionnels et des molécules d'adhérence. Les cellules épithéliales remplissent d'importantes fonctions spécialisées telles l'absorption et la sécrétion ou le rôle de barrière à l'eau et au gaz. Nous étudierons plusieurs barrières cellulaires et leur signification fonctionnelle.

Figure 1-3

Épithélium pseudo-stratifié : toutes les cellules sont en contact avec la lame basale mais certaines d'entre elles n'atteignent pas la lumière

Polarité des cellules épithéliales

Les cellules épithéliales possèdent deux régions principales (Figure 1-4) :

1. Un **domaine apical**.
2. Un **domaine latéro-basal**.

Chaque domaine est défini par des caractéristiques structurales et fonctionnelles spécifiques. Par exemple, le domaine apical possède des structures importantes dans la **protection** de la surface épithéliale (comme les **cils** pour les voies respiratoires) ou dans l'**absorption** de substances (comme les **microvillosités** pour l'épithélium intestinal).

Dans le domaine latéro-basal, on trouve des **complexes jonctionnels** et des **molécules d'adhérence cellulaire** pour amarrer les cellules épithéliales les unes aux autres et à la membrane basale.

Le **domaine apical** de certaines cellules épithéliales peut être pourvu de trois types de différenciation :

1. Des **cils**.
2. Des **microvillosités**.
3. Des **stéréocils**.

Les **cils** (Figure 1-5) sont des projections cellulaires mobiles naissant de **corpuscules basaux** ancrés par de **petites racines** à la partie apicale du cytoplasme. Un corpuscule basal contient neuf **triplets** de microtubules disposés **en hélice**, sans composant microtubulaire central. En revanche, un cil est constitué d'un axe appelé **axonème formé par une paire de microtubules centraux entourée de neuf paires de microtubules concentriques. Cet assemblage est appelé « arrangement de doublets de microtubules de type 9 + 2 »**. L'axonème est également un constituant de la queue du spermatozoïde appelée **flagelle**.

La trachée et l'oviducte sont bordés par des cellules épithéliales **ciliées**. Dans ces épithéliums, l'activité ciliaire joue un rôle important dans les mécanismes locaux de défense de l'appareil respiratoire et de transport de l'ovule fécondé vers la cavité utérine.

Les **microvillosités** (voir Figure 1-5) sont des expansions cellulaires digitiformes de la face apicale des cellules épithéliales, contenant un axe central de microfilaments entrelacés (polymère de sous-unités monomériques d'actine G). Au niveau de l'extrémité cytoplasmique de la microvillosité, des faisceaux d'actine et d'autres protéines s'étendent dans une plaque terminale, correspondant à un réseau filamenteux de protéines du cytosquelette développé parallèlement à la face apicale de la cellule épithéliale.

Figure 1-4

Domaines de polarité d'une cellule épithéliale

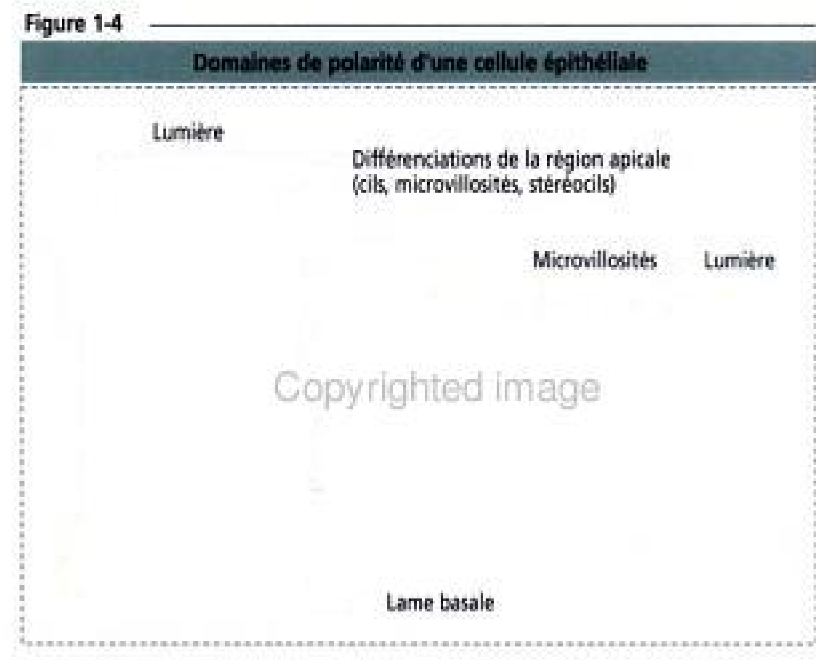
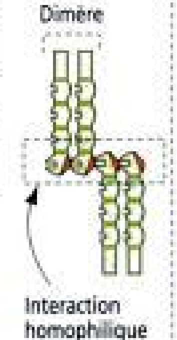


Figure 1-5

Figure 1-6

Quatre domaines de la partie extracellulaire de la cadhérine se lient au calcium.
La fonction des molécules de cadhérine est Ca^{2+}-dépendante.

La séquence histidine-valine-alanine (HVA) est le site de liaison qui favorise la formation des **dimères de cadhérine** puis établit l'**interaction homophilique** de la cadhérine avec les dimères de la membrane cellulaire opposée.



Les **caténines** α, β et γ (plakoglobine) sont des protéines de liaison.

Membrane plasmique

Les cadhérines sont les principales protéines d'adhérence qui unissent les cellules épithéliales les unes aux les autres sous forme de nappe. L'absence de calcium empêche la cohésion tissulaire. L'extrémité cytoplasmique de la molécule de cadhérine interagit avec les filaments d'actine par l'intermédiaire d'un grand nombre de protéines de liaison intracellulaires, incluant trois **caténines**. La β-caténine peut également jouer un rôle de co-facteur de transcription.

L'épithélium intestinal et des portions des néphrons du rein sont bordés par des cellules épithéliales pourvues de microvillosités, formant une bordure en brosse. En général, une **bordure en brosse** reflète la fonction d'absorption de la cellule.

Les **stéréocils** (voir Figure 1-5) sont des projections digitiformes plus longues et **ramifiées** de la face apicale des cellules épithéliales. Comme les microvillosités, les stéréocils possèdent un axe central de filaments d'actine et d'autres protéines entrecroisés. **Les stéréocils n'ont pas d'axonème**. Ils caractérisent l'épithélium de revêtement de l'épididyme et contribuent au processus de maturation des spermatozoïdes qui se déroule à ce niveau.

Molécules d'adhérence et jonctions cellulaires

La nappe de cellules épithéliales formant le revêtement de l'intestin grêle résulte de l'attachement solide de cellules identiques les unes aux autres et à la **lame basale**, un composant de la matrice extracellulaire. Des **molécules d'adhérence cellulaire** permettent l'union des cellules entre elles, stabilisée par des **jonctions cellulaires** spécialisées. Les domaines de polarité apical et latéro-basal sont la conséquence d'une telle disposition.

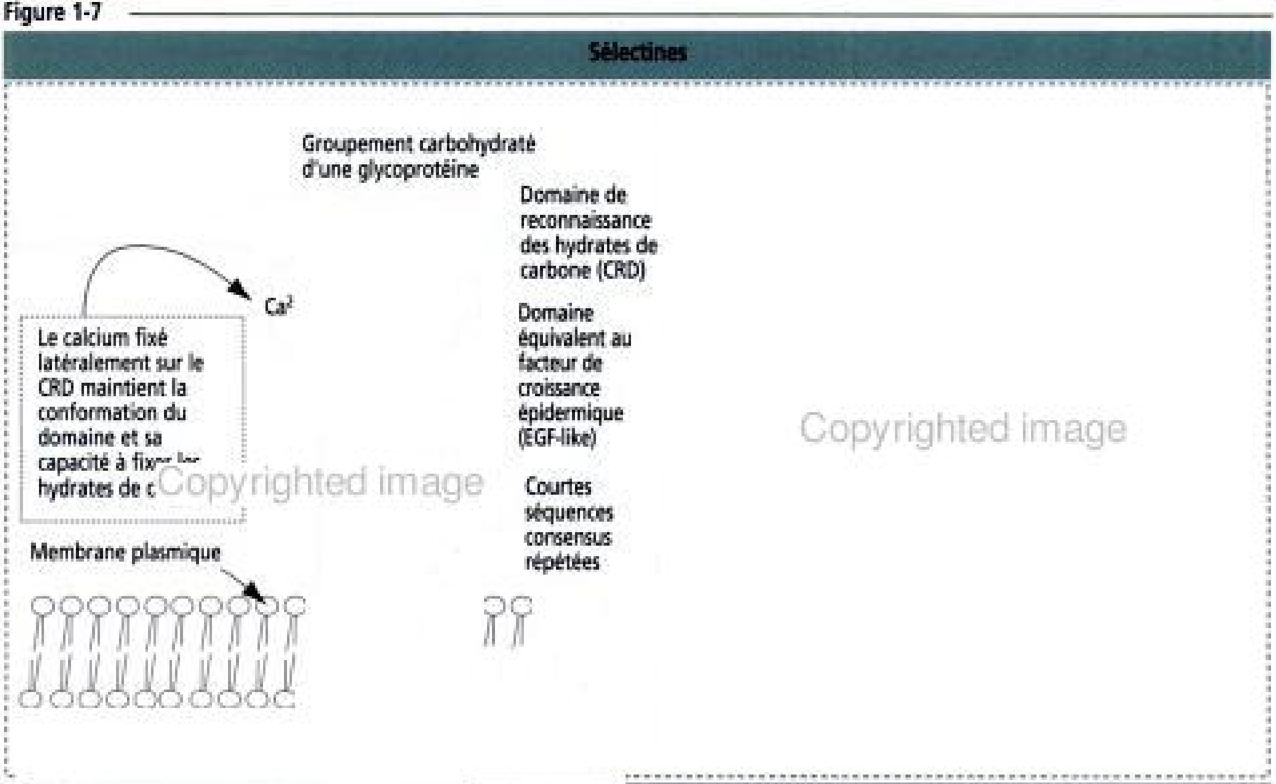
Bien que les molécules d'adhérence et les jonctions cellulaires soient décrites dans le cadre des épithéliums, il faut noter que des cellules de nature non épithéliale peuvent aussi utiliser des molécules d'adhérence et des jonctions cellulaires pour établir des contacts entre elles, permettant la communication de cellule à cellule. Un exemple typique de cellules non épithéliales connectées par des jonctions spécialisées est représenté par les cellules musculaires cardiaques (voir Chapitre 7).

Il existe deux classes principales de molécules d'adhérence cellulaire :

1. Des **molécules Ca^{2+}-dépendantes**, incluant les **cadhérines** et les **sélectines**.
2. Des **molécules Ca^{2+}-indépendantes**, qui comprennent la **superfamille des immunoglobulines** et les **intégrines**.

De nombreux types cellulaires utilisent des molécules d'adhérence qui permettent l'attachement des cellules entre elles. Les intégrines sont surtout impliquées dans les interactions entre cellule et matrice extracellulaire. Les cadhérines et les intégrines établissent des liaisons entre le cytosquelette interne de la cellule et l'extérieur d'une autre cellule (cadhérines) ou avec la matrice extracellulaire (intégrines).

Figure 1-7



Les **cadhérines** (Figure 1-6) constituent une famille de molécules Ca^{2+}-dépendantes jouant un rôle majeur dans l'adhésion et la différenciation cellulaires. L'absence de cadhérines est à l'origine du caractère infiltrant des cellules tumorales (**métastase**) comme nous le verrons dans le Chapitre 4.

Il existe plus de 40 types de cadhérines. La **cadhérine E** est une cadhérine épithéliale que l'on trouve le long des faces latérales des cellules, responsable du maintien de l'intégrité de la plupart des couches cellulaires épithéliales. L'absence de calcium ou l'utilisation d'un anticorps bloquant vis-à-vis de la cadhérine E dans des cultures de cellules épithéliales empêche l'attachement des cellules entre elles ainsi que la formation de jonctions stabilisantes. Les molécules de cadhérine E forment des **dimères** qui se lient à des dimères de la **même classe de cadhérines de la membrane cellulaire opposée**, par un mécanisme d'**interaction homophilique**, selon un alignement parallèle. Cet appariement requiert la présence de calcium et se traduit par un processus d'adhérence cellulaire spécialisé en « fermeture éclair ».

La cadhérine N est retrouvée dans le système nerveux central, dans le cristallin, dans le muscle cardiaque et le muscle strié. On trouve de la **cadhérine P** dans le placenta (trophoblaste).

La portion intracytoplasmique des cadhérines est liée à l'**actine** par l'intermédiaire de protéines appelées caténines (α, β et γ). Des membres de la famille des cadhérines sont également présents **entre les plaques cytoplasmiques** des *zonula adherens* et des *macula adherens*. La β-caténine joue un rôle important dans la **carcinogenèse colorectale** (voir Chapitre 16).

Les **sélectines** (Figure 1-7), comme les cadhérines, sont des molécules d'adhérence cellulaire Ca^{2+}-dépendantes. Mais contrairement aux cadhérines, les sélectines se lient aux hydrates de carbone et, de ce fait, appartiennent au groupe des **lectines** (Lat. *lectum*, sélection). Chaque sélectine possède un domaine de reconnaissance des hydrates de carbone (CRD) doté d'une affinité de liaison spécifique pour un **oligosaccharide spécifique**, lié à une protéine (glycoprotéine) ou à un lipide (glycolipide). La configuration moléculaire du CRD est sous la dépendance du calcium.

Les sélectines participent au mouvement des **leucocytes** (Gr. *leukos*, blanc, *kytos*, cellule) circulant dans le sang (polynucléaires, monocytes, lymphocytes B et T) vers les tissus par **extravasation**. L'extravasation est à la base du mécanisme du « *homing* », qui

Figure 1-8

La portion extracellulaire d'une **molécule d'adhérence cellulaire** ou CAM (Cell Adhesion Molecule) est repliée en 2 à 6 domaines très comparables aux domaines des immunoglobulines. Pour cette raison, les CAMs sont des protéines appartenant à la **superfamille des immunoglobulines (Ig)**. Les molécules de la superfamille des Ig d'une cellule sont capables de se fixer aux molécules identiques d'une autre cellule **(liaison homotypique)** ou à d'autres membres de la famille. Les molécules de type **ICAM** et **VCAM** jouent un rôle important dans les interactions entre les lymphocytes T et dans la liaison des leucocytes avec des cellules endothéliales activées ou quiescentes.

VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*)

NCAM-1 (*neural cell adhesion molecule 1*)

permet aux leucocytes de quitter la circulation sanguine pour rejoindre les sites d'une inflammation (voir Figure 1-11). Ce mécanisme permet également aux lymphocytes T provenant du thymus de séjourner dans les ganglions lymphatiques périphériques (voir Chapitre 10).

Les trois classes principales de sélectines de surface cellulaire sont :

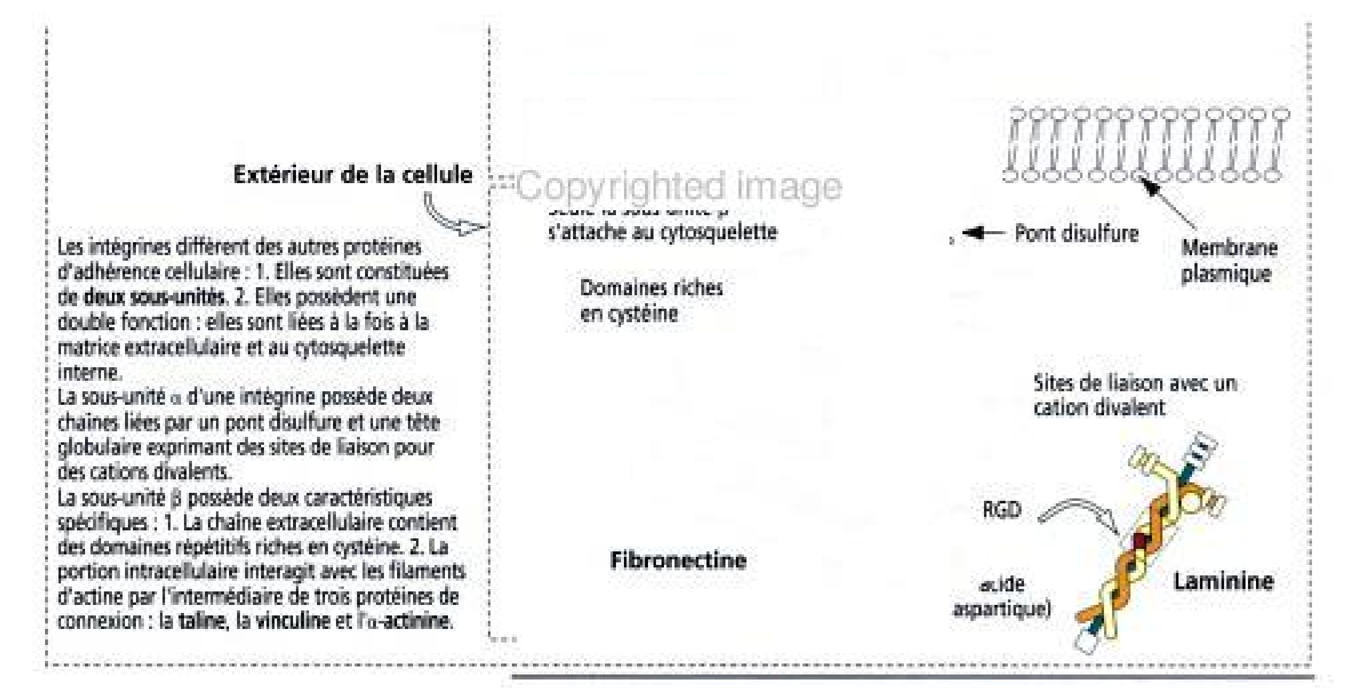
1. La **sélectine P**, retrouvée dans les plaquettes et les cellules endothéliales activées bordant les vaisseaux sanguins.
2. La **sélectine E**, retrouvée dans les cellules endothéliales activées.
3. La **sélectine L**, retrouvée dans les leucocytes.

La sélectine P est stockée dans des vésicules cytoplasmiques des cellules endothéliales. Lorsque les cellules endothéliales sont activées par un signal inflammatoire, la sélectine P apparaît à la surface cellulaire. A leur surface, les leucocytes possèdent un **antigène Lewis-x sialylé**, ligand oligosaccharidique spécifique de la sélectine P. En se liant à l'antigène, la sélectine P ralentit le flux des leucocytes dans le courant sanguin qui commencent à rouler le long des faces apicales des cellules endothéliales. Les sélectines P obtiennent une aide supplémentaire de membres de la superfamille des immunoglobulines (Ig) et des intégrines pour stabiliser la fixation des leucocytes, permettant leur extravasation (voir Figure 1-11).

Les N-CAM (pour ***neural cell adhesion molecule***) appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et sont mises en jeu à la fois dans des interactions homophiliques et hétérophiliques. Contrairement aux cadhérines et aux sélectines, les membres de la superfamille des Ig sont des molécules d'adhérence cellulaire Ca^{2+}-indépendantes et sont codées par un seul gène. Les membres de la superfamille des Ig sont synthétisés par épissage alternatif de leur ARNm et diffèrent dans leur glycosylation

Tous les membres de la superfamille des Ig possèdent obligatoirement un segment extracellulaire contenant un ou plusieurs **domaines repliés caractéristiques des immunoglobulines** (Figure 1-8). Le **CD4** est d'un intérêt particulier car il est à la fois un membre de la superfamille des Ig et le récepteur du virus de l'**immunodéficience humaine de type 1** (VIH-1) à la surface d'un sous-type de lymphocytes T appelés lymphocytes « *helper* » ou auxiliaires. Nous étudierons plus particulièrement le rôle de plusieurs membres de la superfamille des Ig dans le Chapitre 10.

Figure 1-9



Les intégrines diffèrent des autres protéines d'adhérence cellulaire : 1. Elles sont constituées de **deux sous-unités**. 2. Elles possèdent une double fonction : elles sont liées à la fois à la matrice extracellulaire et au cytosquelette interne.
La sous-unité α d'une intégrine possède deux chaînes liées par un pont disulfure et une tête globulaire exprimant des sites de liaison pour des cations divalents.
La sous-unité β possède deux caractéristiques spécifiques : 1. La chaîne extracellulaire contient des domaines répétitifs riches en cystéine. 2. La portion intracellulaire interagit avec les filaments d'actine par l'intermédiaire de trois protéines de connexion : la **taline**, la **vinculine** et l'**α-actinine**.

D'autres membres de la superfamille des Ig assurent d'importantes fonctions dans le phénomène d'extravasation des leucocytes au cours de l'inflammation. C'est le cas des **molécules d'adhérence intercellulaires** 1 et **2** (**ICAM-1** et **ICAM-2**) situées à la surface des cellules endothéliales. Lorsqu'un processus d'inflammation est déclenché, ICAM-1 est exprimée pour faciliter la migration transendothéliale des leucocytes (voir Chapitre 6).

Les **intégrines** (Figure 1-9) diffèrent des cadhérines, des sélectines et des membres de la superfamille des Ig car ce sont des **hétérodimères** formés par l'association de deux **sous-unités** α et β codées par des gènes différents. Il existe près de 22 types d'hétérodimères d'intégrines formés à partir de 17 formes de sous-unité α et de 8 formes de sous-unité β.

Presque toutes les cellules expriment une ou plusieurs intégrines. Comme pour les cadhérines, le domaine cytoplasmique de la sous-unité ß de l'intégrine est relié aux filaments d'**actine** par l'intermédiaire de **protéines de connexion** (**taline**, **vinculine** et **α-actinine**).

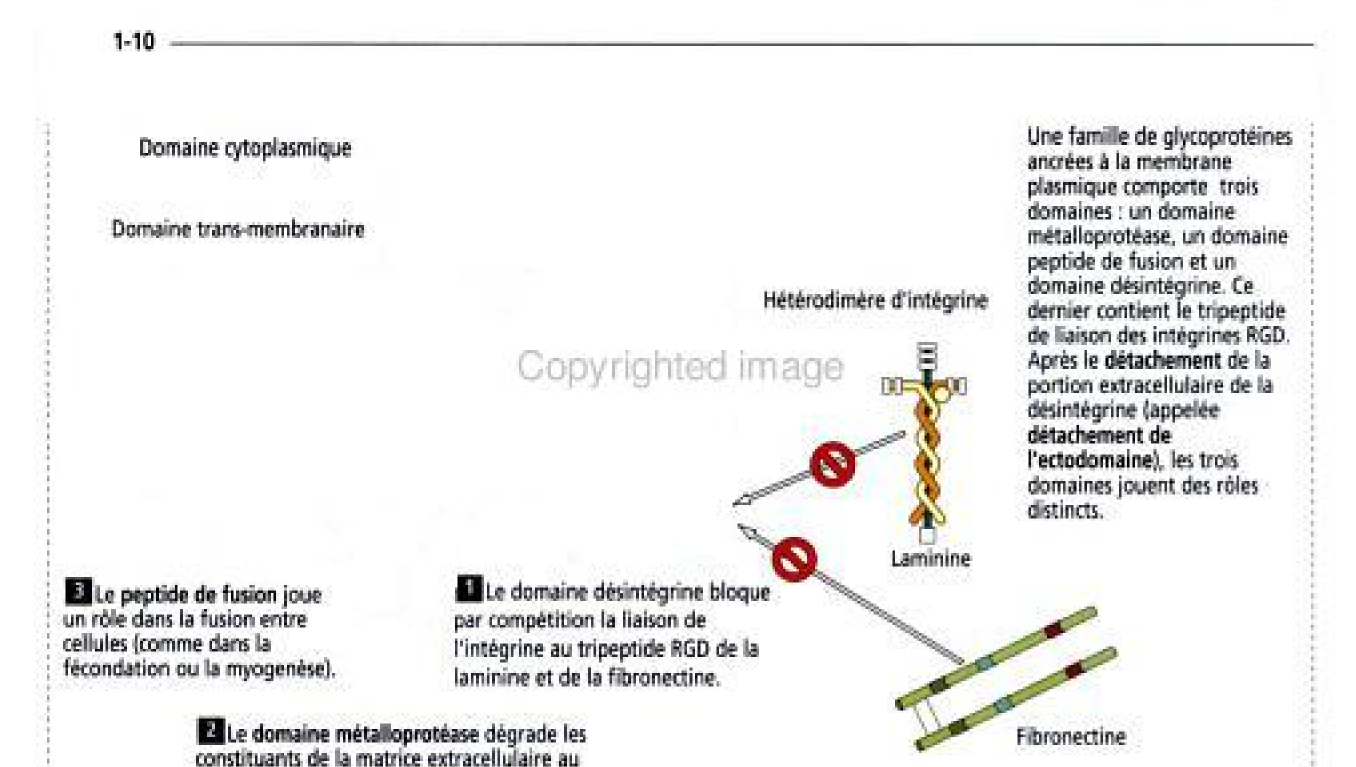
Le domaine extracellulaire des intégrines se lie à la **séquence tripeptidique RGD** (**Arg-Gly-Asp**) présente dans la **laminine** et la **fibronectine**, deux composants majeurs de la membrane basale qui représente un type particulier de matrice extracellulaire. À leur tour, la laminine et la fibronectine interagissent avec différents types de collagène (notamment le **collagène de type IV**), des **protéoglycanes à héparane sulfate** et l'**entactine** (encore appelée **nidogène**).

Les relations intégrine-matrice extracellulaire sont fondamentales dans la migration cellulaire vers des sites précis au cours de l'embryogenèse et peuvent s'interrompre lorsque la mobilité cellulaire est nécessaire. La liaison réversible de la cellule à la matrice extracellulaire médiée par les intégrines peut être interrompue par de petits peptides appelés **désintégrines**. Ces désintégrines sont présentes dans le venin de serpent.

Les désintégrines (Figure 1-10) contiennent plusieurs domaines incluant :

1. Un **domaine RGD** qui se fixe aux intégrines et qui, par compétition, empêche la fixation des cellules médiée par les intégrines à la laminine, à la fibronectine et à d'autres protéines de la matrice extracellulaire.
2. Un **domaine métalloprotéase** qui dégrade les composants de la matrice et permet le déplacement de la cellule.

1-10



3. Un **domaine peptide de fusion** qui induit vraisemblablement la fusion des gamètes mâle et femelle au cours de la fécondation (voir Chapitre 23) et la fusion des myoblastes lors du développement musculaire.

En plus de leur rôle dans les relations cellule-matrice, les intégrines participent également aux interactions de cellule à cellule. Des intégrines contenant des sous-unités β_2 sont exprimées à la surface des leucocytes et interviennent dans la liaison entre cellules. Un exemple en est donné par l'hétérodimère d'intégrine $\alpha_1\beta_2$ qui se fixe à des ligands des surfaces des cellules endothéliales au cours de la phase d'extravasation du processus d'extravasation (Figure 1-11).

Les intégrines répondent aux interactions cellulaires en modifiant leurs caractéristiques d'adhésion par rapport aux molécules de la matrice extracellulaire. Cette réponse est appelée « **inside-out signaling** ». De plus, les intégrines régulent une cascade intracellulaire complexe en réponse à des modifications extracellulaires.

Jonctions cellulaires

Même si les molécules d'adhérence cellulaire sont responsables de l'adhésion entre cellules, des jonctions cellulaires sont nécessaires pour assurer une stabilité plus forte. De plus, le mouvement des solutés, des ions et de l'eau à travers une couche épithéliale se fait à la fois **à travers** et **entre** les cellules individuelles qui la composent. Le **transport transcellulaire** est contrôlé par de nombreux canaux et transporteurs. Le **transport paracellulaire** est assuré par un contact intercellulaire continu ou **jonctions cellulaires**. Une déficience en jonctions cellulaires provoque des maladies héréditaires ou acquises liées à l'inefficacité des barrières épithéliales.

Les **jonctions cellulaires** sont des **structures symétriques** formées entre deux cellules adjacentes. Il existe trois principaux types de jonctions cellulaires **symétriques** (Figure 1-12) :

1. Les **jonctions serrées**.
2. Les **jonctions d'ancrage**.
3. Les **jonctions communicantes** ou ***gap junctions***.

Les **jonctions serrées** (aussi appelées ***tight junctions*** ; Figure 1-13) ont deux fonctions principales :

Figure 1-11

Extravasation et « *homing* » : deux processus faisant intervenir des sélectines et des intégrines

La plupart des leucocytes circulent dans le sang sans interagir avec les autres cellules sanguines ni avec les cellules endothéliales bordant les vaisseaux sanguins. Néanmoins, une partie des **lymphocytes** participe à un processus de recirculation permanente à travers les tissus lymphoïdes. Ce phénomène appelé « *homing* » fait intervenir de nombreuses molécules d'adhérence qui aident les lymphocytes à regagner les différents compartiments lymphoïdes de l'organisme. L'interaction entre un lymphocyte et une cellule endothéliale requiert la présence de deux types de protéines d'adhérence cellulaire : les **sélectines** et les **intégrines**. Les polynucléaires **neutrophiles** utilisent un mécanisme analogue pour quitter les vaisseaux sanguins, principalement les veinules post-capillaires, et gagner les sites de l'inflammation. La migration des leucocytes du courant sanguin vers les tissus s'effectue en plusieurs étapes représentées ci-dessus.

1. Elles déterminent la **polarité d'une cellule épithéliale** en séparant le domaine apical du domaine latéro-basal et en empêchant la libre diffusion des lipides et des protéines entre eux.

2. Elles empêchent le libre passage de substances à travers une couche cellulaire épithéliale (**barrière de transport paracellulaire**).

Les membranes cellulaires de deux cellules adjacentes s'accolent à intervalles réguliers pour assurer l'étanchéité de l'espace intercellulaire apical. Ces zones de contact étroit existent autour de l'ensemble de la surface cellulaire, comme une ceinture, formant des bandes anastomosées d'**occludine**, une protéine transmembranaire constituée de quatre sous-unités. L'occludine interagit avec quatre protéines principales : **ZO-1, ZO-2, ZO-3** et **AF-6**. Les **claudines** (Lat. *claudere*, fermer), famille de 16 protéines transmembranaires formant des fibrilles linéaires dans les jonctions serrées, confèrent à la barrière des propriétés de transport paracellulaire. Une mutation d'un gène codant pour la claudine 16 est à l'origine, chez l'homme, d'un syndrome rare de **perte de magnésium au niveau rénal** caractérisé par une hypomagnésémie et par un collapsus.

Les jonctions serrées peuvent être observées par des techniques de **cryo-fracture** sous forme d'un **réseau d'ondulations ramifiées et anastomosées**. Nous décrirons dans le Chapitre 2 la technique de cryo-fracture permettant d'étudier les membranes cellulaires.

Les **jonctions d'ancrage** se situent sous les jonctions serrées, en général près de la face apicale de l'épithélium. Il existe trois types de jonctions d'ancrage (voir Figures 1-12, 1-14, 1-16 et 1-17) :

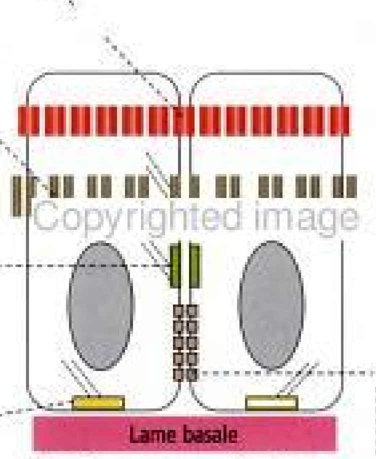
Figure 1-12

Jonctions serrées
Elles définissent la polarité cellulaire et contrôlent le passage de substances entre cellules adjacentes. Les jonctions serrées ont une distribution en **ceinture**, comme un ruban interne entourant les cellules.

Zonula adherens (ou desmosome en bande)
Cette jonction d'ancrage a une disposition en **bande complète** et est associée aux filaments d'**actine**.

Macula adherens (ou desmosome en tache)
Cette jonction d'ancrage a une distribution ponctuelle et est associée aux **filaments intermédiaires**.

Hémidesmosome
Les hémidesmosomes unissent le domaine basal d'une cellule épithéliale à la lame basale. Les **filaments intermédiaires** sont associés à une **plaque** cytoplasmique.



Jonctions communicantes ***(gap junctions)*** Elles relient fonctionn
cellules adjacentes. Une jonction communic
de **connexons**, structures de type canalaire
passage de petites molécules (~ 1,2 kDa) en

1. La **zonula adherens** (ou **desmosome en bande**).
2. La **macula adherens** (ou **desmosome en tache**).

1-13

1 Le complexe protéique ZO-1, ZO-2 et ZO-3 est associé au domaine intra-cellulaire de l'occludine. La protéine AF-6 in
directement avec ZO-1

AF-6
ZO-1
ZO-2
ZO-3

2 Dans les **préparations par cryo-fracture**, les jonctions serrées apparaissent sous forme de **crêtes ondulées** ramifiées et **anastomosées** formant un réseau, près du domaine apical de la cellule. Les crêtes représentent l'occludine, protéine membranaire intégrale associée aux surfaces protoplasmiques fracturées.

L'**occludine** est une phosphoprotéine membranaire intégrale. L'interaction entre les molécules d'occludine et de claudine de deux cellules adjacentes régule le **transport paracellulaire**.

La **claudine** est une protéine transmembranaire qui crée la **barrière de diffusion paracellulaire** pour les solutés, les ions et l'eau.

3 Sur coupes fines, l'espace intercellulaire est obturé par l'**occludine**, la **claudine** et des **protéines associées**. La **zonula adherens** ou desmosome en bande est habituellement située sous les jonctions serrées.

3. L'hémidesmosome.

Comme les jonctions serrées, la **zonula adherens** est une jonction en forme de **bande complète**. La zonula adherens (Figure 1-14) est associée aux **microfilaments d'actine**. Cette association est contrôlée par l'interaction de **cadhérines** (**desmocollines** et **desmogléines**) avec les **caténines** (α, β et γ). Les principales desmogléines exprimées au niveau de l'épiderme sont la desmogléine 1 et la desmogléine 3 (Figure 1-15).

La **macula adherens** (encore appelée **desmosome en tache**) est une jonction en forme de pastille associée aux **filaments intermédiaires** (aussi appelés **tonofilaments**) s'étendant d'une tache à l'autre, sur les faces latérales et basale des cellules épithéliales (Figure 1-16). Les desmosomes apportent de la résistance et de la rigidité à une couche cellulaire épithéliale.

Par contraste avec les jonctions serrées, les membranes cellulaires adjacentes reliées par des zonula adherens et des macula adherens sont séparées par un espace intercellulaire relativement large. Cet espace est occupé par la partie glycosylée des protéines de la famille des **cadhérines**, **desmogléines** et **desmocollines**, amarrées à des **plaques cytoplasmiques** contenant de la **desmoplakine** et de la **plakoglobine**. Les plaques cytoplasmiques sont attachées à la face cytosolique de la membrane plasmique. L'emboîtement de cadhérines identiques unit deux cellules ensemble par une liaison homophilique Ca^{2+}-dépendante, comme nous l'avons vu précédemment.

La **desmogléine** 1 et la **desmogléine** 2 maintiennent la cohésion de l'épiderme, épithélium pavimenteux stratifié. Des auto-anticorps anti-desmogléine 1 sont responsables d'une maladie bulleuse (perte de l'adhérence cellulaire) de la peau appelée **pemphigus foliacé** (voir Figure 1-15).

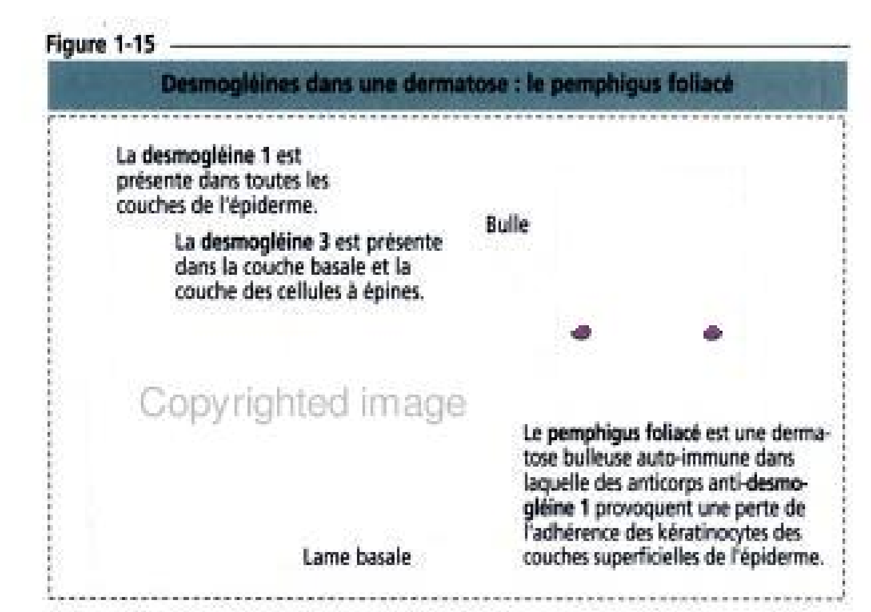


Figure 1-15

Desmogléines dans une dermatose : le pemphigus foliacé

Figure 1-16

Plaque cytoplasmique dense contenant des protéines de type **desmoplakine** et

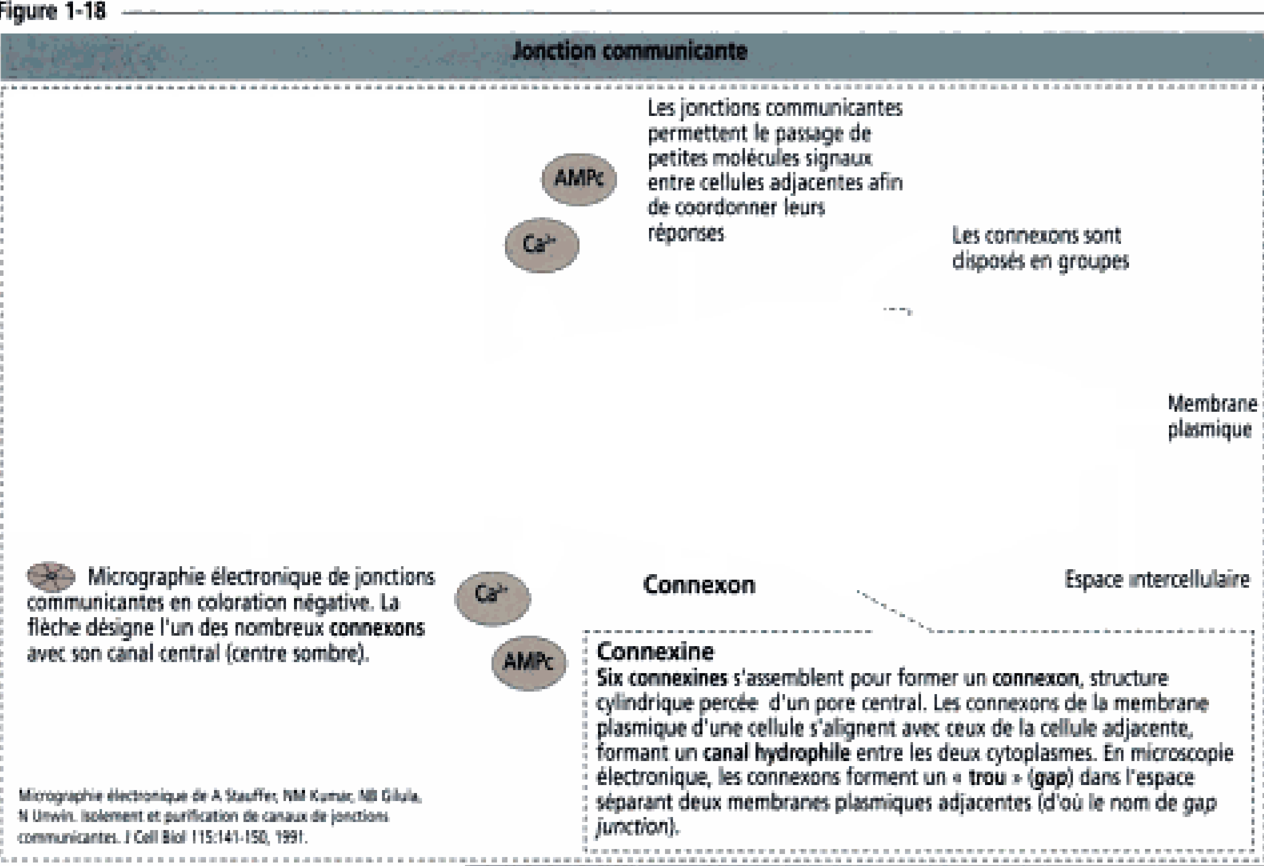
Filaments de kératine (tonofilaments) ancrés dans la plaque cytoplasmique

Les **hémidesmosomes** sont des structures **asymétriques** attachant le domaine basal d'une cellule épithéliale à la lame basale sous-jacente (Figure 1-17).

Les hémidesmosomes ont une organisation différente de celle des macula adherens ou desmosomes. Un hémidesmosome est constitué :

1. D'une **plaque cytoplasmique** ou **plateau** associée aux filaments intermédiaires (aussi appelés **filaments de kératine** ou **tonofilaments**).

Figure 1-18



Micrographie électronique de jonctions communicantes en coloration négative. La flèche désigne l'un des nombreux **connexons** avec son canal central (centre sombre).

Connexine
Six connexines s'assemblent pour former un **connexon**, structure cylindrique percée d'un pore central. Les connexons de la membrane plasmique d'une cellule s'alignent avec ceux de la cellule adjacente, formant un **canal hydrophile** entre les deux cytoplasmes. En microscopie électronique, les connexons forment un « **trou** » (**gap**) dans l'espace séparant deux membranes plasmiques adjacentes (d'où le nom de gap *junction*).

2. D'une **plaque membranaire** attachant l'hémidesmosome à la lame basale par des **filaments d'ancrage** (constitués de **laminine** 5).

Bien que les hémidesmosomes ressemblent à des moitiés de desmosomes, on ne retrouve aucun des composants chimiques de ces derniers dans les hémidesmosomes. Les hémidesmosomes augmentent la stabilité globale des tissus épithéliaux en reliant les filaments intermédiaires du cytosquelette aux constituants de la lame basale. Nous décrirons plus en détail la structure des hémidesmosomes ainsi que leurs fonctions lorsque nous étudierons la structure des filaments intermédiaires dans la partie concernant le cytosquelette.

Les **jonctions communicantes** ou *gap junctions* sont formées par des protéines membranaires intégrales appelées **connexines**. **Six connexines s'associent pour former un connexon**, structure cylindrique creuse qui traverse la membrane plasmique. L'alignement bout à bout des connexons de cellules adjacentes permet la constitution d'un canal de communication directe (de 1,5 à 2,0 nm de diamètre) entre les cytosols de deux cellules voisines (Figure 1-18). Les connexons ont tendance à se **regrouper** et peuvent former des disques d'environ 0,3 µm de diamètre.

Ces jonctions facilitent le mouvement de molécules de diamètre atteignant 1,2 nm (comme les ions Ca^{2+} et l'adénosine monophosphate cyclique, [AMPc]) entre cellules. Les canaux des connexons se ferment lorsque la concentration calcique est élevée. Ce type de jonction est responsable du « **couplage** » chimique et électrique de cellules voisines. Les **cellules myocardiques**, reliées par des jonctions communicantes permettant la transmission de signaux électriques, en représentent un exemple typique.

Application clinique : mutations des connexines en pathologie humaine

Plusieurs maladies résultent de mutations des gènes codant pour les connexines. Par exemple, des mutations au niveau de la **connexine 26**, fortement exprimée par les cellules de la cochlée, sont associées à une **surdité**. Des mutations au niveau de la **connexine 32** sont observées dans les **neuropathies de Charcot-Marie-Tooth** résultant de la dégénérescence progressive des nerfs périphériques, caractérisée par une faiblesse et

une atrophie des muscles distaux et par une diminution des réflexes ostéo-tendineux. Des mutations de la **connexine 50** sont associées à des **cataractes congénitales**, aboutissant à la **cécité**.

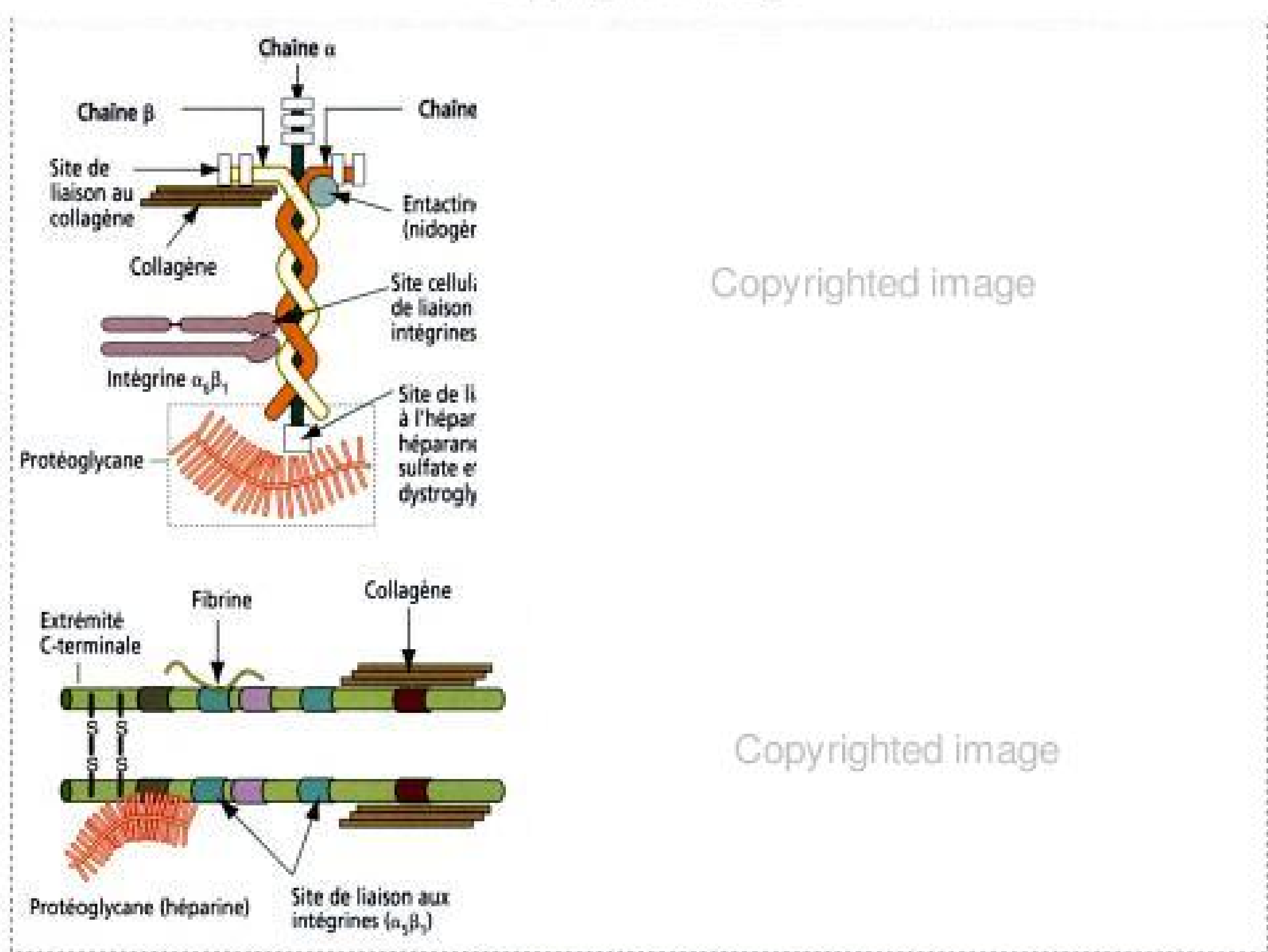
Laminine, fibronectine et membrane basale

Nous avons vu que les intégrines régulaient les interactions cellule-matrice par leur affinité de liaison avec le domaine RGD de la laminine et de la fibronectine (voir Figure 1-9). La **laminine** et la **fibronectine** sont des protéines distinctes de la matrice extracellulaire et sont associées aux collagènes, aux protéoglycanes et à d'autres protéines pour constituer une **membrane basale**, structure de soutien de la plupart des épithéliums.

La membrane basale est formée de deux composantes (Figure 1-19) :

1. Une **lamine basale**, matrice extracellulaire en feuillet au contact direct des cellules épithéliales. La lamine basale résulte de l'auto-assemblage de molécules de laminine avec du collagène de type IV, de l'entactine et des protéoglycanes. 2. **Une lamine réticulaire** — constituée de fibres de collagène — soutenant la lamine basale et en continuité avec le tissu conjonctif.

Figure 1-20



La microscopie électronique permet de distinguer la lamine basale et la lamine réticulaire. En microscopie optique, l'association de ces deux lamines reçoit le nom de membrane basale que l'on peut observer grâce à la coloration du PAS (*periodic acid-Schiff*) (voir Figure 1-19).

La lame basale possède des fonctions spécifiques selon les tissus. Par exemple, la double lame basale du corpuscule rénal représente l'élément le plus important de la **barrière de filtration glomérulaire** au cours de l'étape initiale de formation de l'urine (voir Chapitre 14). Dans le muscle strié, la lame basale maintient l'intégrité du tissu et son interruption est à l'origine de dystrophies musculaires (voir Chapitre 7). Au cours de la migration des cellules germinales primordiales, un matériel de type lamine basale guide la progression des cellules vers les crêtes génitales en préparation pour le développement des gonades. En outre, la lame basale ne se contente pas de fournir un support aux épithéliums mais participe également à d'autres fonctions cellulaires non épithéliales.

La **laminine** (Figure 1-20) est une protéine cruciforme constituée de trois chaînes : la **chaîne α**, la **chaîne β** et la **chaîne γ**. Les molécules de laminine peuvent s'associer entre elles pour former un polymère en filet. La laminine et le **collagène de type IV** sont les principaux composants de la lamine basale et sont tous deux synthétisés par les cellules épithéliales reposant sur la lame basale. La laminine possède des sites de liaison à l'**entactine** (encore appelée nidogène), aux **protéoglycanes** (en particulier héparane sulfate, encore appelé perlecane), à l'**α-dystroglycane** (voir Chapitre 7) et aux **intégrines**.

La **fibronectine** (voir Figure 1-20) est constituée de deux chaînes protéiques reliées par des ponts disulfure. La fibronectine est la principale molécule d'adhérence de la

Figure 1-21

Zonula adherens (desmosome en bande)
Elle consiste en une **plaque dense** associée à des **caténines** (α, β et γ). Des **filaments d'actine** sont reliés aux caténines. L'espace intercellulaire est enjambé par des **cadhérines** reliant deux plaques denses opposées.

Jonction serrée (*tight junction*)
Elle est constituée de protéines transmembranaires, l'**occludine** et la **claudine**, associées à quatre protéines principales **(ZO-1, ZO-2, ZO-3 et AF-6)** de la face interne de la membrane plasmique. L'occludine et la claudine obturent l'espace intercellulaire.

Claudine
Occludine
AF-6
ZO- ZO-2 et ZO-3

Actine

Superfamille des immunoglobulines
Les molécules d'adhérence cellulaire appartiennent à la superfamille des immunoglobulines car elles contiennent des domaines analogues à ceux des immunoglobulines. Les CAMs n'ont pas de Ca^{2+} pour maintenir les interactions d'adhérence **homophiliques**.

Macula adherens (desmosomes en tache)
Les desmosomes sont des structures symétriques comprenant : 1. Des plaques contenant de la **desmoplakine**. 2. Des **cadhérines** de liaison (principalement **desmocollines** et **desmogléines**). 3. Des filaments de kératine attachés aux plaques.

Sélectines
Les sélectines sont des molécules Ca^{2+}-dépendantes ayant une affinité de liaison pour les sucres. Les sélectines jouent un rôle important dans les **processus de « *homing* » et d'extravasation des leucocytes.**

Intégrines
Au niveau de la **face externe de la membrane plasmique**, les intégrines interagissent directement avec la fibronectine et la laminine. Au niveau de sa **face interne**, les sous-unités β des intégrines interagissent avec l'actine par l'intermédiaire de plusieurs protéines (α-**actinine**, **vinculine** et **taline**).

Hémidesmosomes
Les hémidesmosomes comprennent des protéines spécialisées (**antigènes de la pemphigoïde bulleuse 1 et 2**), l'**intégrine** $\alpha_6\beta_4$ et des filaments d'ancrage (**laminine 5**) qui s'étendent dans la lame basale.
Les **filaments de kératine** sont ancrés dans la plaque cytoplasmique de l'hémidesmosome.

Fibronectine

Protéoglycanes
Les protéoglycanes (principalement de type héparane sulfate) interagissent directement avec la fibronectine et la laminine.

Collagènes

Collagène de type IV

Entactine (nidogène)

Laminine
La laminine est constituée de trois chaînes polypeptidiques (A, B1 et B2) possédant des sites de liaison pour le collagène de type IV, les protéoglycanes, les intégrines et l'entactine.

matrice extracellulaire du tissu conjonctif et elle est produite par les fibroblastes. La fibronectine possède des sites de liaison pour l'**héparine** présente dans les protéoglycanes, pour plusieurs types de **collagènes** (types I, II, III et V) et pour la **fibrine** (dérivée du fibrinogène au cours de la coagulation sanguine).

La fibronectine circulant dans le sang est synthétisée dans le foie par les hépatocytes. Elle diffère de la fibronectine produite par les fibroblastes par la perte d'une ou deux unités répétitives (désignées par les abréviations EDA et EDB pour extra-domaine A et extra-domaine B) résultant de l'épissage alternatif de l'ARNm. La fibronectine circulante se lie à la fibrine, un composant du caillot sanguin qui se forme au niveau d'une plaie vasculaire. Le domaine RGD de la fibronectine ainsi immobilisée se lie à l'intégrine exprimée à la surface des plaquettes activées et le caillot augmente de taille. Nous reviendrons sur les processus de coagulation sanguine et d'hémostase dans le Chapitre 6.

Interactions entre cellules

Nous résumerons les faits les plus marquants concernant les molécules d'adhérence et les jonctions cellulaires.

Figure 1-22

Localisation immunocytochimique des antigènes

Deux techniques sont habituellement utilisées : l'immunocytochimie directe et l'immunocytochimie indirecte. L'immunocytochimie nécessite que les cellules étudiées aient été rendues perméables, en général par un détergent, pour que les molécules d'anticorps (immunoglobulines) puissent entrer dans la cellule et se fixer sur l'antigène correspondant.

L'**immunocytochimie directe** fait intervenir un anticorps spécifique ou un agent ayant une affinité de liaison élective pour un antigène, marqué par un substrat visible (marqueur). Le marqueur attaché à la molécule d'immunoglobuline peut être un colorant fluorescent comme la **fluorescéine** (fluorescence verte) ou la **rhodamine** (fluorescence rouge). Au microscope à fluorescence, seuls les constituants marqués sont visibles sous forme de structures brillantes, fluorescentes. L'immunofluorescence directe implique une seule étape d'incubation et représente un système de détection simple. Des particules d'or (denses aux électrons) fixées sur des molécules d'immunoglobulines sont les marqueurs utilisés dans les techniques d'immunocytochimie en microscopie électronique.

L'**immunocytochimie indirecte** fait intervenir un second anticorps marqué par une substance visible. Ce second anticorps se fixe sur le premier anticorps non marqué spécifique de l'antigène. La méthode indirecte requiert deux incubations distinctes (l'une avec le premier anticorps, l'autre avec le second) et est plus spécifique pour identifier les antigènes.

Un épithélium est une nappe continue de cellules polarisées reposant sur une membrane basale. La polarité de l'épithélium dépend des jonctions serrées qui divisent les cellules polarisées en une région apicale et une région latérobasale. Les jonctions serrées régulent le transport paracellulaire des solutés, des ions et de l'eau.

La nature cohésive de l'épithélium dépend de trois facteurs : les jonctions cellulaires, les molécules d'adhérence cellulaire en général et l'interaction des intégrines avec la matrice extracellulaire, produite, pour sa plus grande part, par les fibroblastes. La lame basale est essentielle dans la différenciation des cellules épithéliales au cours de l'embryogenèse.

On remarquera sur la Figure 1-21 que :

1. Le domaine basal des cellules épithéliales est en contact avec la lame basale par l'intermédiaire des hémidesmosomes et des intégrines. Les hémidesmosomes contiennent des intégrines.

2. Les intégrines interagissent directement avec la laminine et la fibronectine, en particulier au niveau du domaine RGD sur lequel les intégrines se fixent.

3. Les collagènes et les protéoglycanes n'interagissent pas directement avec le domaine basal des cellules épithéliales. Au lieu de cela, l'interaction se fait par l'intermédiaire de la laminine et de la fibronectine qui contiennent des sites de liaison spécifiques pour les collagènes, les protéoglycanes et l'entactine.

4. Les domaines latéraux de cellules épithéliales voisines sont réunis par des jonctions serrées, des jonctions d'ancrage (desmosomes en bande ou en taches) et des jonctions communicantes (non représentées sur la Figure 1-21).

5. Les cadhérines sont des constituants des desmosomes en bande ou en tache. Les sélectines et les membres de la superfamille des Ig sont des molécules indépendantes.

1-23

Le cytosquelette

Le cytosquelette est un réseau protéique en trois dimensions réparti à travers le cytoplasme des cellules d'eucaryotes.

Le cytosquelette joue un rôle dans :

1. Les **mouvements cellulaires** (aplatissement des cellules sanguines le long des parois des vaisseaux sanguins ; migration des fibroblastes au cours de la cicatrisation ; mouvements des cellules pendant le développement embryonnaire).
2. Le **soutien** et la **résistance de la cellule.**
3. La **phagocytose.**
4. La **cytokinèse.**
5. L'**adhérence entre cellules** et **entre cellules et matrice extracellulaire.**
6. Les **modifications de forme de la cellule.**

Les constituants du cytosquelette ont d'abord été identifiés en **microscopie électronique.** Ces premières études décrivaient un système de « câbles » cytoplasmiques qui se répartissaient en trois groupes selon leur taille :

Figure 1-24

Rôle des protéines de liaison de l'actine dans l'assemblage et la désunion du filament d'actine

L'actine G transporte une molécule d'ATP (une par monomère)

Extrémité plus (+)
Polymérisation de l'extrémité d'un filament d'actine en croissance

Une coiffe d'ATP se forme pour faciliter l'addition ultérieure d'actine G.

L'ATP est hydrolysé. L'actine G contient de l'ADP fixé.

Epaisseur de 7 nm

La gelsoline désunit les filaments d'actine et se fixe sur l'extrémité plus nouvellement formée, bloquant la polymérisation ultérieure.

Filament d'actine rompu

Extrémité plus couverte

Extrémité moins
Dépolymérisation de l'extrémité du filament d'actine mature.

Actine G transportant l'ADP lié

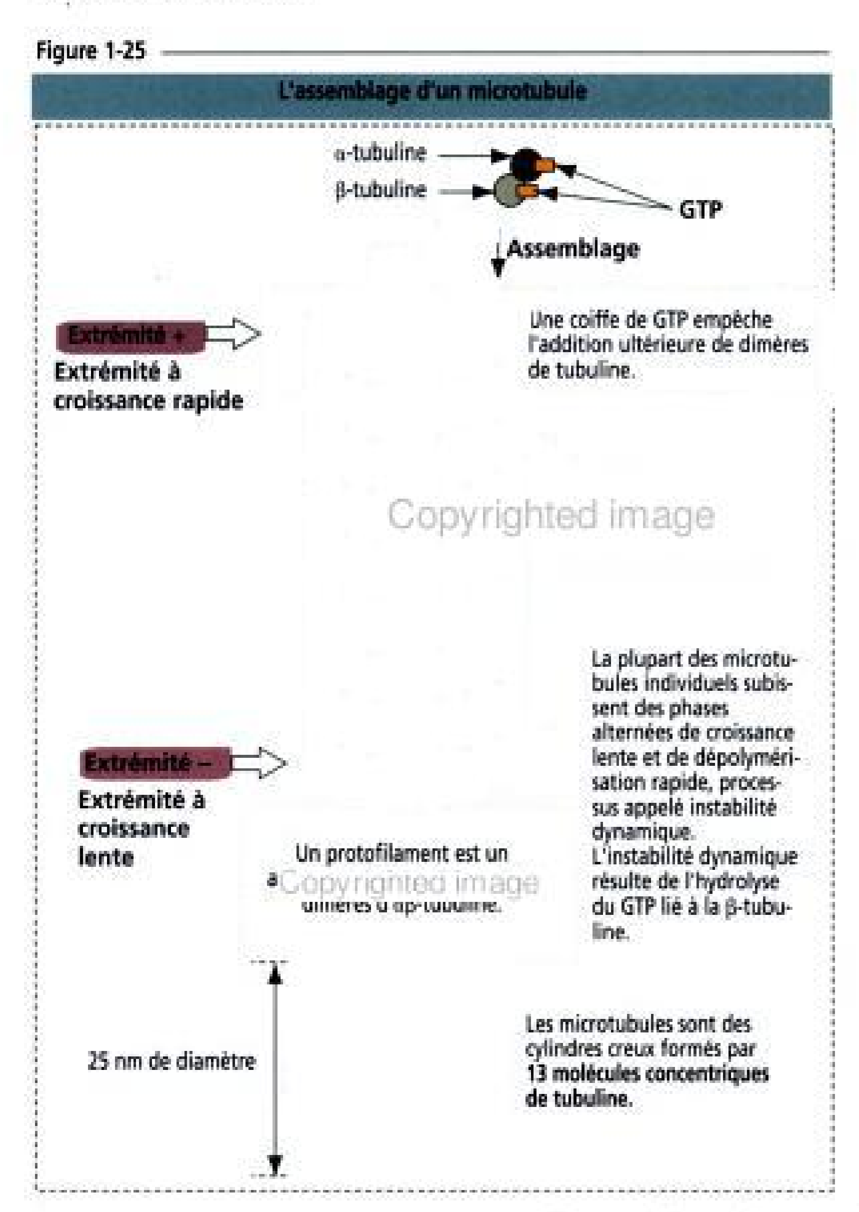
1. Les **microfilaments** (de 7 nm d'épaisseur).
2. Les **filaments intermédiaires** (de 10 nm d'épaisseur).
3. Les **microtubules** (de 25 nm de diamètre).

Des études biochimiques, comprenant l'extraction des protéines du cytosquelette des cellules par des détergents et des sels, et la translation d'ARNm spécifique in vitro, montrèrent que chaque classe de filaments possédait une organisation protéique simple. Les protéines du cytosquelette, une fois purifiées, furent utilisées comme des antigènes pour la production d'anticorps. Les anticorps sont utilisés comme outils pour la localisation des différentes protéines du cytosquelette à l'intérieur de la cellule. La **localisation immunocytochimique des protéines du cytosquelette** (Figure 1-22) et le **traitement des cellules par différents agents chimiques** rompant l'organisation normale du cytosquelette ont été les instruments permettant de comprendre l'organisation et la fonction du cytosquelette.

Microfilaments

L'**actine** est le constituant principal des microfilaments. Les filaments d'actine sont composés de monomères globulaires (**actine G**) qui se polymérisent pour former des filaments (**actine F**). Les microvillosités des cellules épithéliales (bordure en brosse) de l'intestin (Figure 1-23) et du rein sont des exemples typiques de l'organisation de l'actine F à l'intérieur des microfilaments.

Figure 1-25



La croissance des filaments d'actine peut se faire par leurs deux extrémités ; néanmoins, l'une des extrémités (**extrémité plus**) croît plus rapidement que l'autre (**extrémité moins**). Les monomères d'actine possèdent un site de liaison pour l'adénosine triphosphate (**ATP**) qui est hydrolysé en adénosine diphosphate (**ADP**) après polymérisation. Ainsi, **la polymérisation de l'actine est ATP-dépendante.**

La polymérisation de l'actine s'effectue selon un mécanisme appelé « **tapis roulant** » : **les monomères d'actine G ajoutés à l'extrémité plus du filament cheminent le long du filament jusqu'à ce qu'ils soient perdus par dépolymérisation au niveau de l'extrémité moins** (Figure 1-24).

L'assemblage des monomères d'actine en filaments et l'organisation de ces filaments en épais faisceaux sont contrôlés par différents types de **protéines de liaison de l'actine.** Par exemple, un faisceau de filaments d'actine parallèles formant l'axe d'une **microvillosité** est maintenu dans son intégrité par des protéines d'ancrage de l'actine, la **villine** et la **fimbrine**. Des bras latéraux de **myosine** I et d'une protéine liée au Ca^{2+}, la **calmoduline**, amarrent le faisceau à la membrane plasmique (voir Figure 1-23).

Des protéines de liaison de l'actine, la **thymosine**, la **profiline** et la **gelsoline**, participent à l'assemblage et à la désunion des filaments d'actine.

La **thymosine** capte les monomères d'actine et **empêche** leur assemblage aux filaments.

La **profiline** (voir Figure 1-24) joue un double rôle :

1. Comme la thymosine, la profiline se fixe aux monomères d'actine et bloque leur incorporation dans les filaments.

2. Réciproquement, la profiline peut favoriser l'assemblage de monomères d'actine G dans les filaments en facilitant l'échange d'un ADP lié avec un ATP. On remarquera que **seuls les monomères d'actine-ATP** peuvent s'assembler en filaments.

La **gelsoline** (voir Figure 1-24) possède également un rôle double :

1. C'est une **protéine de couverture** qui empêche la perte ou l'addition de monomères d'actine.

2. C'est une **protéine de fragmentation.** En présence de Ca^{2+}, la gelsoline fragmente les filaments d'actine et reste fixée sur l'extrémité plus, formant une coiffe qui empêche la croissance ultérieure du filament.

Les filaments d'actine prédominent à la périphérie de la cellule où ils constituent un réseau situé sous la membrane plasmique, en association avec les protéines de liaison à l'actine.

Deux exemples sont particulièrement significatifs : 1. Les **microvillosités intestinales** (voir Figure 1-23). 2. La **membrane plasmique des globules rouges** (étudiée au Chapitre 6). La principale protéine de liaison de l'actine dans les globules rouges est la **spectrine**, un tétramère constitué de deux chaînes polypeptidiques distinctes (α et β).

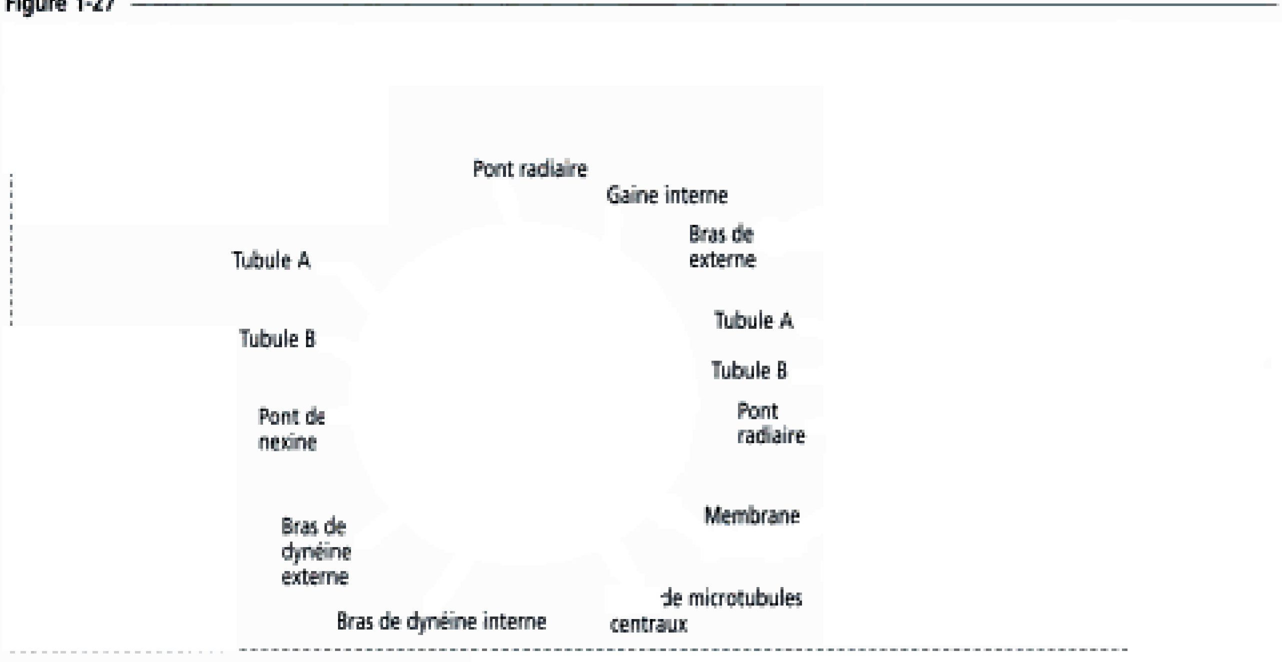
Figure 1-26

L'appareil mitotique

L'appareil mitotique comprend deux composants :
1. Le **centre mitotique**.
2. Le **fuseau mitotique**.
Les trois constituants du centre mitotique sont le **centre organisateur des microtubules** entourant une paire de **centrioles**, et les **microtubules radiaires** (aussi appelés microtubules astériens), amarrant le centre mitotique à la membrane plasmique.
Le fuseau mitotique est constitué de deux types principaux de microtubules prenant naissance dans le centre mitotique : les **microtubules kinétochoriens**, attachés aux **centromères** des chromosomes en métaphase, et les **microtubules polaires**, qui s'imbriquent entre eux au centre de la cellule et qui ne sont pas attachés aux chromosomes.

Les **kinétochores** sont formés par l'assemblage de plusieurs protéines sur l'ADN centromérique au cours de la mitose et de la méiose. Le **centromère** est le site chromosomique d'assemblage du kinétochore.

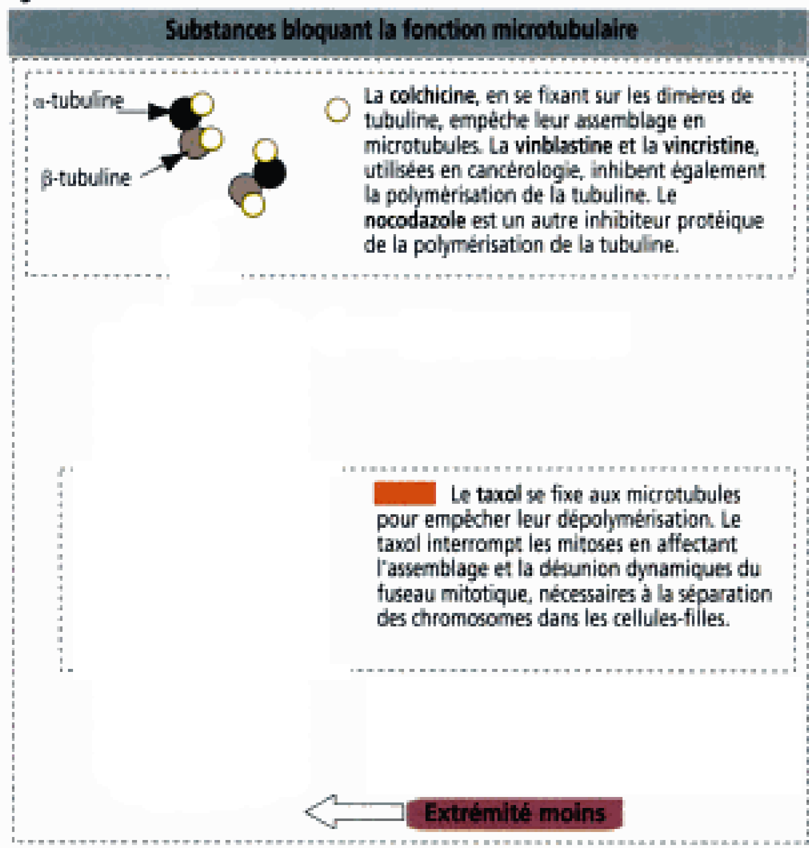
Figure 1-27



Microtubules

Les microtubules sont constitués de **dimères de tubuline** (Figure 1-25). Chaque dimère de tubuline consiste en deux molécules de tubuline étroitement liées : l'α et la **β-tubuline.** Les sous-unités de tubuline se disposent en rangées longitudinales appelées **protofilaments.** Treize protofilaments se disposent côte à côte pour former un cylindre ou **microtubule**, creusé en son centre. Le diamètre d'un microtubule est de 25 nm.

Figure 1-28



Comme les filaments d'actine, les microtubules ont une structure **polarisée**. Ils possèdent une **extrémité plus** qui, en présence d'une faible **concentration de Ca^{2+}** (moins de 10 µM) et de guanosine triphosphate (**GTP**) croît plus rapidement que l'**extrémité moins** (voir Figure 1-25).

En revanche, contrairement aux filaments d'actine, la plupart des microtubules individuels semblent subir des **phases alternées de croissance lente et de dépolymérisation rapide**. Ce processus, appelé **instabilité dynamique**, résulte du turnover continu et rapide des microtubules se déroulant au cours de la **mitose** et de la **méiose**.

Les microtubules doués d'instabilité dynamique s'observent habituellement dans les cellules en division active et les cellules mobiles. Néanmoins, des cellules comme les neurones contiennent des microtubules à longue durée de vie, stabilisés par des **protéines associées aux microtubules** (*microtubule-associated proteins*, MAPs). Ces MAPs :

1. Protègent les microtubules de la désunion (par exemple, les protéines des kinétochores du complexe promoteur de l'anaphase, APC ; voir Mitose dans la partie consacrée au Noyau de la cellule).
2. Inhibent la dissociation de la tubuline (comme les protéines **tau**, **MAP1** et **MAP2**).
3. Unissent les microtubules adjacents et d'autres structures cellulaires (par exemple, la dynéine cytoplasmique et la kinésine liées aux microtubules et les vésicules de transport).

Au cours de la **mitose**, la polymérisation de la tubuline est coordonnée par un **matériel péricentriolaire**, substance amorphe, dense aux électrons, faisant partie du **centre mitotique** (Figure 1-26). Ce matériel représente un **centre organisateur des microtubules** ou **centrosome** du fuseau mitotique et entoure une paire de **centrioles**.

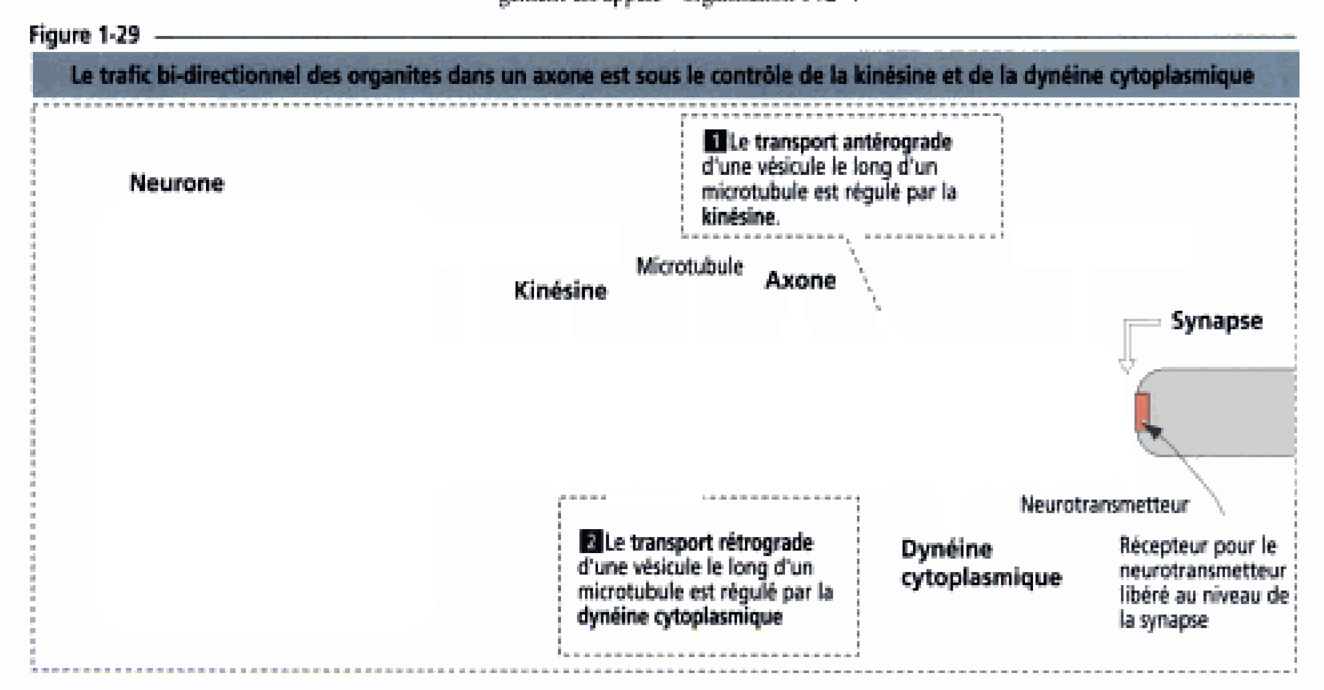
Un **centriole** est un petit cylindre (de 0,2 µm de large et de 0,4 µm de long) constitué de **neuf triplets de microtubules**. Pendant l'interphase, les centrioles se disposent perpendiculairement l'un à l'autre. Avant la mitose, les centrioles se répliquent et forment **deux paires**. Au cours de la mitose, chaque paire migre aux pôles opposés de la cellule d'où elle dirige la formation du **fuseau mitotique** ou **méiotique**. Les microtubules du fuseau, qui subissent les étapes extensives de polymérisation et de dépolymérisation, s'attachent à la région centromérique des chromosomes lors de la métaphase (voir Figure 1-48).

Microtubules des cils et des flagelles

Les cils et les flagelles sont des expansions cytoplasmiques contenant un axe central de microtubules appelé **axonème** (Figure 1-27). L'axonème est constitué de neuf doublets de microtubules périphériques entourant une paire de microtubules centraux. Cet arrangement est appelé « organisation **9+2** ».

Figure 1-29

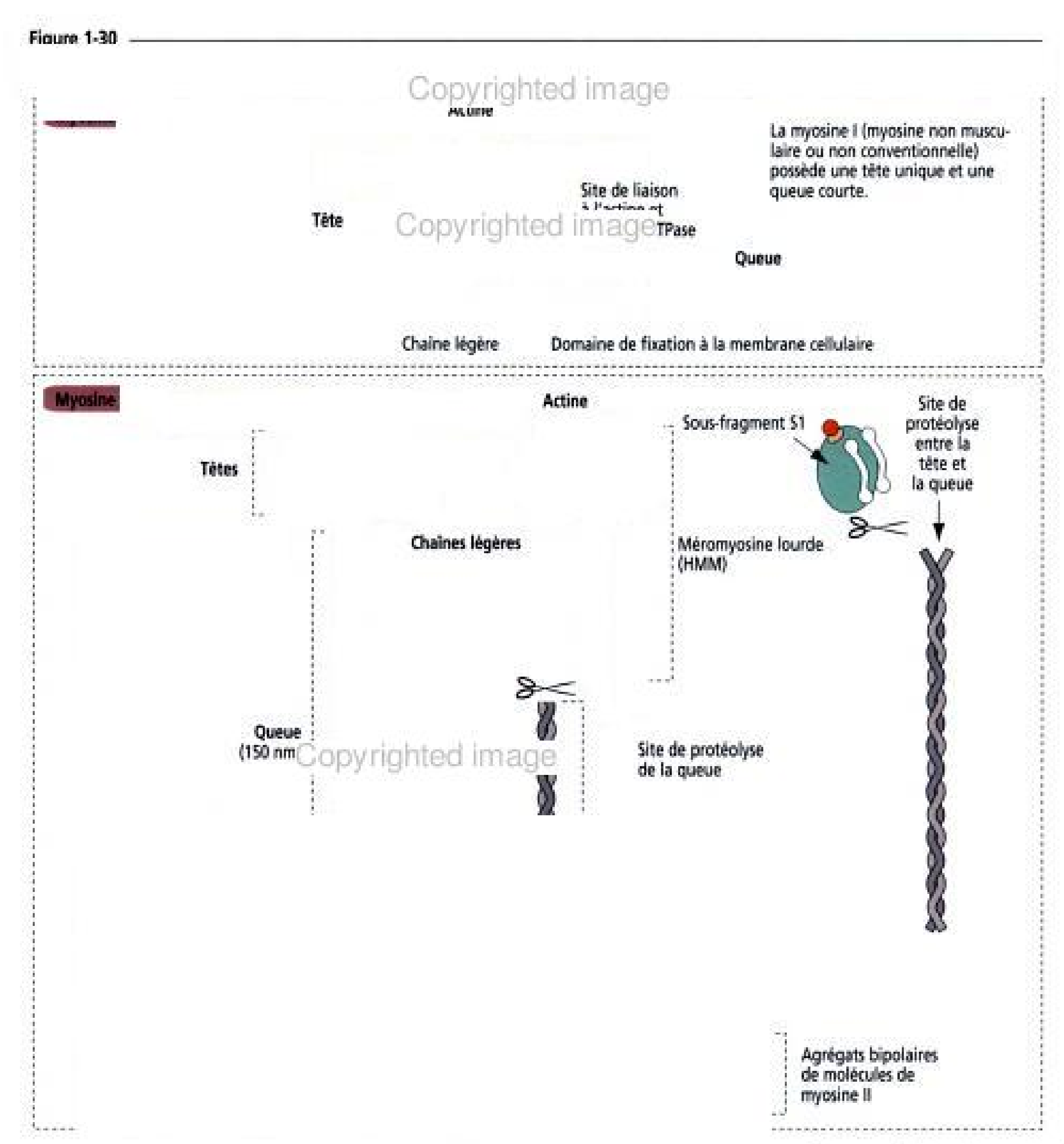
Le trafic bi-directionnel des organites dans un axone est sous le contrôle de la kinésine et de la dynéine cytoplasmique



Chaque doublet périphérique est constitué d'un microtubule complet (appelé **tubule A**, de **13 protofilaments**) dont la paroi est commune avec celle d'un microtubule incomplet (appelé **tubule B**, de **10 à 11 protofilaments**). Des **ponts radiaires** s'étendent vers l'intérieur entre les tubules A et une **gaine interne** amorphe entourant la paire de microtubule centraux. Les doublets périphériques adjacents sont unis entre eux par une protéine, la **nexine**.

Des séries de bras protéiques se projettent latéralement à partir des tubules A : les **bras de dynéine internes et externes**, la dynéine correspondant à une adénosine triphosphatase (ATPase) associée aux microtubules. En présence d'ATP, le glissement des doublets périphériques les uns par rapport aux autres courbe les cils et les flagelles. C'est sur le glissement et la courbure des microtubules que repose la mobilité des cils et des flagelles.

Figure 1-30



Application clinique : microtubules, thérapie anti-cancéreuse et stérilité

Les médicaments affectant la polymérisation et la dépolymérisation des microtubules au cours de la mitose sont utilisés à la fois en biologie cellulaire et en chimiothérapie anti-cancéreuse. Par exemple, la **colchicine**, la **colcémide**, la **vincristine** et la **vinblastine** se lient à la tubuline et inhibent la polymérisation du microtubule, bloquant ainsi la mitose. Le **taxol** exerce un effet opposé : il stabilise les microtubules au lieu d'inhiber leur assemblage. Les microtubules stabilisés bloquent également la division cellulaire (Figure 1-28).

Le **syndrome de Kartagener** est une maladie autosomique récessive fréquemment associée à une **bronchectasie** (dilatation permanente des bronches et des bronchioles) et à une **stérilité** chez l'homme.

Le syndrome de Kartagener résulte d'anomalies structurales de l'axonème (**déficit ou absence de dynéine**) qui empêchent l'évacuation du mucus des voies respiratoires (provoquant des infections chroniques) et qui réduisent la mobilité des spermatozoïdes (aboutissant à une stérilité).

Protéines motrices - Le transport des organites le long des microtubules : transport axonal

Les axones sont les extensions cytoplasmiques des neurones responsables de la conduction de l'influx nerveux. Des vésicules entourées d'une membrane, contenant des **neurotransmetteurs** produits dans le corps cellulaire du neurone, cheminent vers la partie terminale de l'axone où leur contenu est libéré au niveau de la **synapse**.

Des faisceaux de microtubules forment des rails à l'intérieur de l'axone pour guider ces vésicules. Les vésicules sont transportées par deux protéines motrices (Figure 1-29) :

1. La **kinésine**.
2. La **dynéine cytoplasmique**.

Les **kinésines** et les **dynéines cytoplasmiques** interviennent dans deux modes de transport intracellulaire :

1. Un **mouvement saltatoire**, défini par le mouvement continu et aléatoire des mitochondries et des vésicules.

Figure 1-31

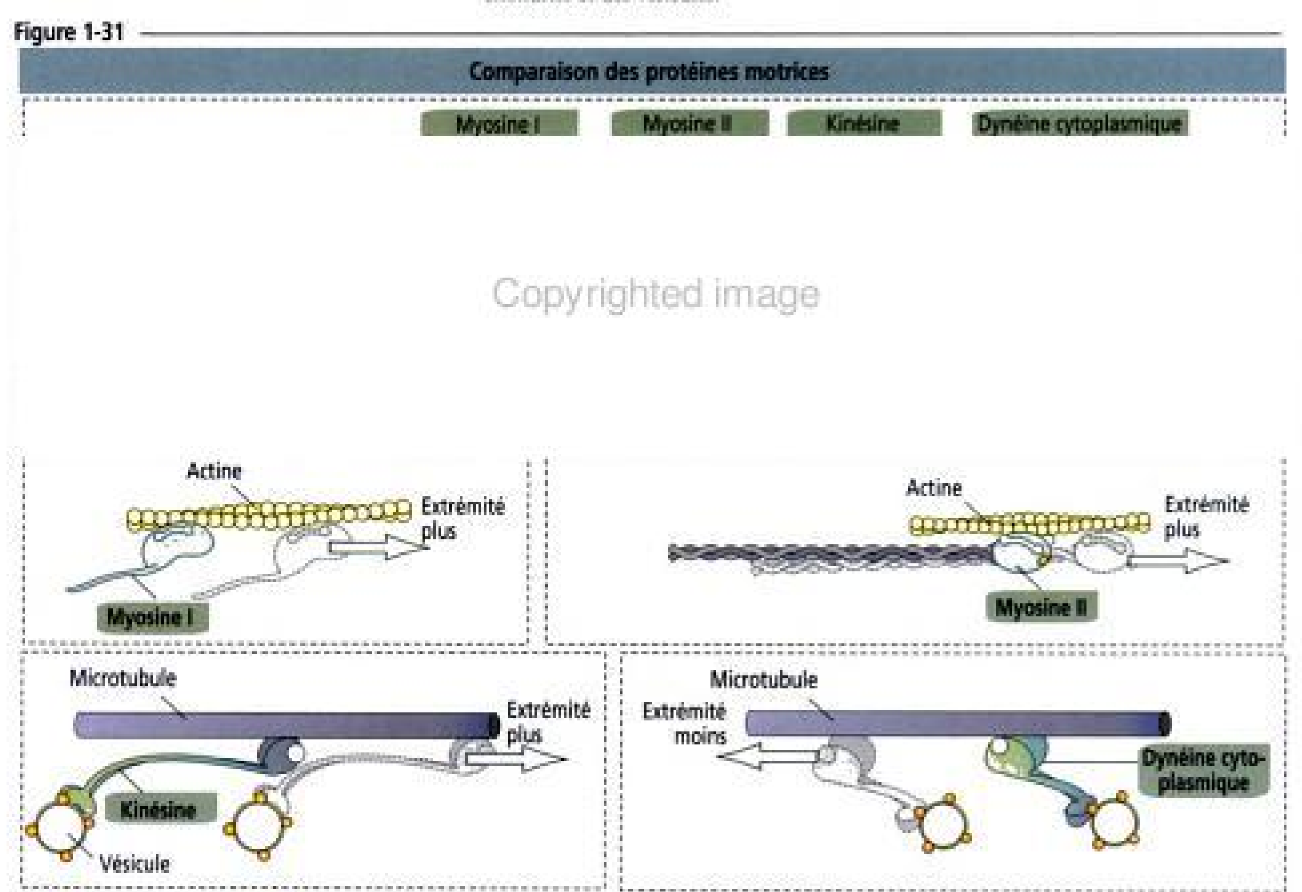
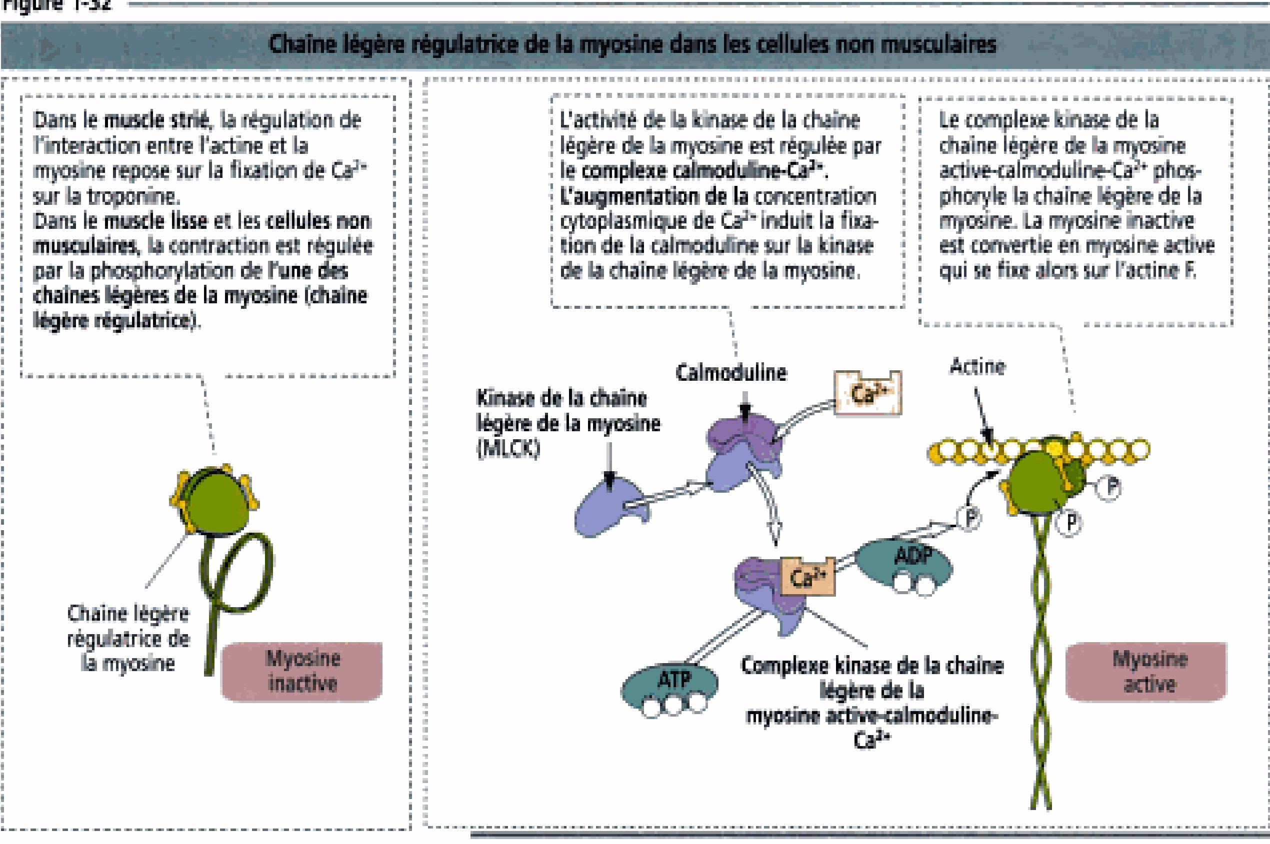


Figure 1-32



2. Un **transport axonal**, mouvement intracellulaire plus orienté de structures entourées d'une membrane.

Dans les deux cas, le mouvement est initié par des protéines motrices interagissant avec les microtubules ou les filaments d'actine.

Les kinésines et les dynéines cytoplasmiques possèdent deux têtes de liaison à l'ATP et une queue. L'énergie provient de l'hydrolyse continue de l'ATP par les ATPases présentes dans les têtes. Les têtes interagissent avec les microtubules et la queue se fixe à des récepteurs spécifiques de la surface des vésicules et des organites.

La kinésine utilise l'énergie fournie par l'ATP pour mobiliser les vésicules depuis le corps cellulaire du neurone jusqu'à la portion terminale de l'axone (**transport antérograde**). La dynéine cytoplasmique utilise également l'ATP comme source d'énergie pour transporter les vésicules dans la direction opposée (**transport rétrograde**).

La myosine s'associe à l'actine pour constituer des structures contractiles

Les protéines membres de la famille de la myosine se lient à l'ATP qu'elles hydrolysent pour produire l'énergie nécessaire à leur déplacement le long des filaments d'actine, de l'extrémité moins vers l'extrémité plus. La **myosine** I et la **myosine II** sont les principaux membres de cette famille (Figure 1-30).

La **myosine I** est retrouvée dans tous les types cellulaires et possède une seule tête et une queue. La tête est associée à une chaîne légère unique. La tête interagit avec les filaments d'actine et contient une ATPase, capable de mobiliser la myosine I le long des filaments par liaison, détachement et nouvelle liaison (molécule motrice). La queue s'attache à des vésicules ou à des organites. Lorsque la myosine I se déplace le long d'un filament d'actine, la vésicule ou l'organite est ainsi transporté. Les molécules de myosine I sont plus petites que les molécules de myosine II, n'ont pas de longue queue et ne forment pas de dimères.

La **myosine II** est présente dans le muscle et des cellules non musculaires. La myosine II est constituée d'une paire de molécules identiques. Chaque molécule possède une tête contenant une ATPase et une longue queue en bâtonnet. Les queues du dimère s'unissent l'une à l'autre sur toute leur longueur pour former une tresse à deux brins enroulés.

Figure 1-33



Les têtes et les queues peuvent être clivées par traitement enzymatique en **méromyosine légère** (*light meromyosin*, LMM) et en **méromyosine lourde** (*heavy meromyosin*, HMM). La LMM constitue des filaments dépourvus d'activité ATPasique et ne peut se lier à l'actine. L'HMM se lie à l'actine, est capable d'hydrolyser l'ATP mais ne forme pas de filaments. L'HMM est responsable de la production de la force au cours de la contraction musculaire. Elle peut ensuite être clivée en deux **sous-fragments S1**. Chaque fragment S1 contient de l'ATPase et se lie à l'actine. La Figure 1-31 résume les caractéristiques structurales et fonctionnelles des protéines motrices.

Assemblages actine-myosine dans les cellules non musculaires

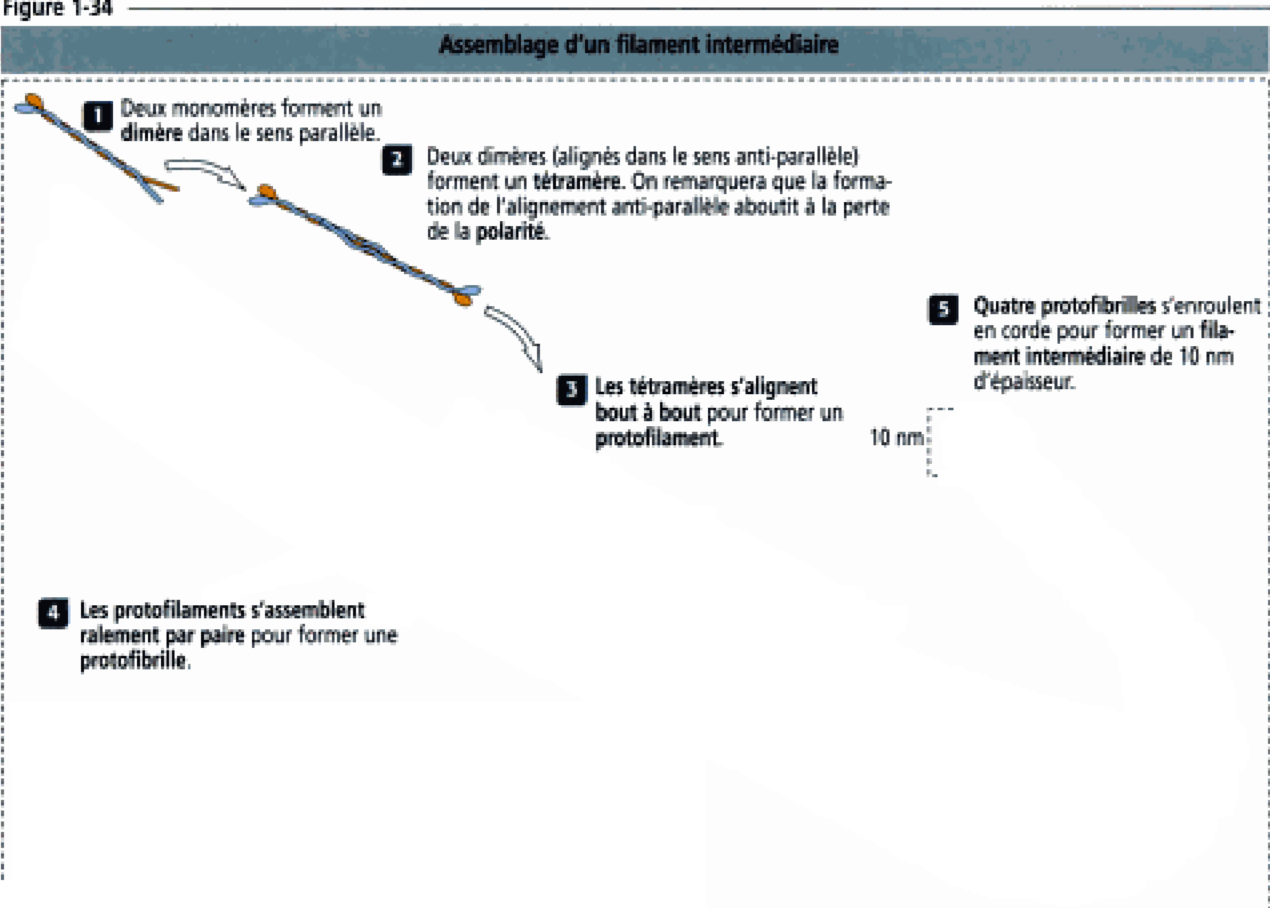
Dans les cellules non musculaires, les filaments d'actine interagissent avec les filaments bipolaires de myosine II. La tropomyosine régule cette interaction.

Un exemple typique de contraction d'actine-myosine II dans les cellules non musculaires est représenté par le processus de **cytokinèse**, à la fin de la mitose. Un **anneau contractile**, constitué d'actine et de myosine II, s'assemble sous la membrane plasmique. À la télophase, cet anneau comprime le centre de la cellule en division pour la séparer en deux cellules-filles. Le processus de contraction est régulé par la **phosphorylation de l'une des chaînes légères de la myosine** (appelée **chaîne légère régulatrice**) catalysée par une enzyme appelée **kinase de la chaîne légère de la myosine** (*myosin light-chaine kinase*, MLCK). L'activité de la MLCK est régulée par une protéine fixant le Ca^{2+}, la **calmoduline** (Figure 1-32).

La phosphorylation de la chaîne légère de la myosine permet :

1. L'assemblage de la myosine II en filaments.
2. L'activité contractile.

Figure 1-34



Filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires (Figure 1-33) représentent un groupe hétérogène de structures appelées ainsi car leur diamètre de 10 nm est intermédiaire entre celui des microtubules (25 nm) et celui des microfilaments (7 nm). Les filaments intermédiaires sont les structures les plus stables du cytosquelette.

Les traitements par les détergents et les sels permettent l'extraction des composants des microfilaments et des microtubules mais ne solubilisent pas les filaments intermédiaires. Tous les filaments intermédiaires possèdent le même monomère de base constitué d'un domaine central α-hélicoïdal flanqué d'une tête et d'une queue (Figure 1-34).

La structure du filament intermédiaire ne varie pas au cours des étapes d'assemblage et de désunion, contrairement à celle des microtubules et des microfilaments. À la différence de l'actine et de la tubuline, l'assemblage et la désunion des monomères de filament intermédiaire sont régulés par **phosphorylation**.

Les monomères protéiques de filament intermédiaire sont constitués de trois domaines (Figure 1-34) : un **domaine central en forme de bâtonnet**, de structure α-hélicoïdale, flanqué de deux domaines non hélicoïdaux, une **tête** à l'extrémité N-terminale et une **queue** à l'extrémité C-terminale. La **fonction** principale des filaments intermédiaires est d'**assurer un soutien mécanique à la cellule**.

Six types de protéines (répertoriés de I à VI) de filament intermédiaire ont été individualisés en fonction de similarités séquentielles du domaine en bâtonnet. À ce jour, environ 50 protéines de filaments intermédiaires ont été décrites.

Types I (kératines acides) et II (kératines neutres à basiques)

Cette classe de protéines forme les filaments intermédiaires du cytosquelette des **cellules épithéliales (cytokératines)**. Des quantités équivalentes de cytokératines acides (40 à 60 kDa) et neutres-basiques (50 à 70 kDa) **se combinent** pour former ce type de protéine de filament intermédiaire. **Les filaments intermédiaires de types I et II sont associés aux plaques cytoplasmiques des desmosomes et des hémidesmosomes.**

Dans l'**épiderme**, les cellules basales expriment les kératines K5 et K14. Les cellules différenciées des couches supérieures expriment les kératines K1 et K10. Dans certaines régions de l'épiderme, comme les régions palmo-plantaires, on trouve de la kératine K9. Des mutations de K5 et K14 sont à l'origine d'une dermatose bulleuse appelée cliniquement **épidermolyse bulleuse simple** (voir Application clinique : filaments intermédiaires et maladies bulleuses).

Type III

La **vimentine** (54kDa) est habituellement retrouvée dans les cellules d'**origine mésenchymateuse**. Dans certaines cellules, la vimentine établit des liaisons structurales entre la membrane plasmique et l'enveloppe nucléaire.

La **desmine** (53 kDa) est un composant des **cellules musculaires striées**, localisée dans le disque Z du **sarcomère** (voir Chapitre 7). Cette protéine de filament intermédiaire relie les éléments contractiles individuels du sarcomère au disque Z et joue un rôle dans la coordination de la contraction de la cellule musculaire. On trouve également de la desmine dans les **cellules musculaires lisses**.

La **protéine gliale fibrillaire acide** (*glial fibrillary acidic protein*, **GFAP**, 51 kDa) s'observe dans les **astrocytes** et dans certaines cellules de Schwann (voir Chapitre 8).

La **périphérine** (57 kDa) est un constituant des neurones du système nerveux périphérique et est co-exprimée avec les protéines de neurofilaments (voir Chapitre 8).

Type IV

Les **neurofilaments** (NFs) s'observent dans les axones et les dendrites des **neurones**. Trois types de protéines ont été identifiés dans un neurofilament : **NF-L** (60 à 70 kDa), **NF-M** (105 à 110 kDa) et **NF-H** (135 à 150 kDa), pour neurofilaments de *low* (bas), *middle* (intermédiaire) et *high* (haut) poids moléculaire, respectivement.

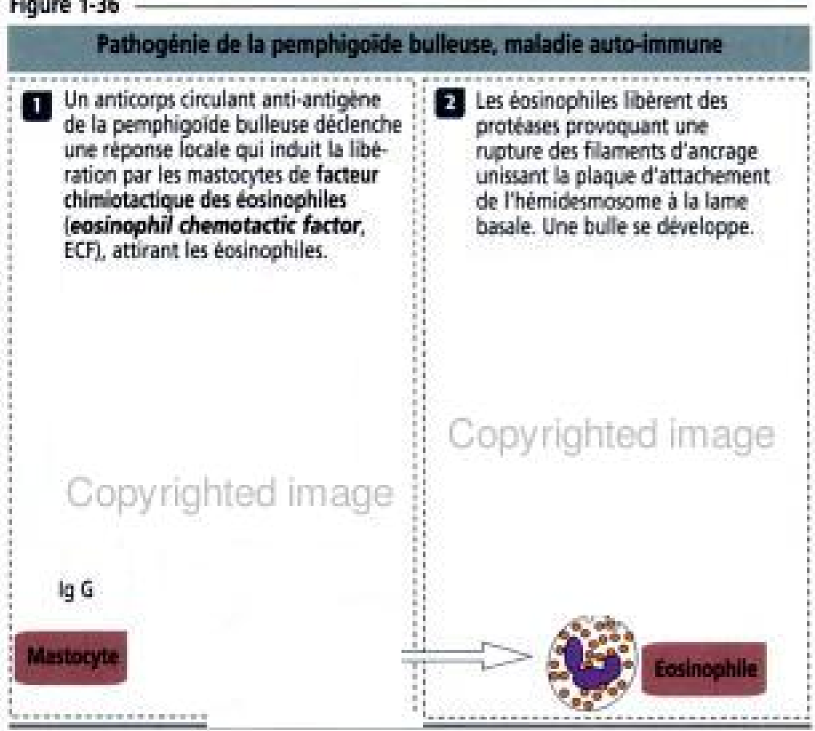
L'α-**internexine** (66 kDa) est surtout retrouvée dans le système nerveux central (en particulier dans la moelle épinière et dans le nerf optique).

Type V

Les **lamines nucléaires A, B** et **C** (60 à 75 kDa) **diffèrent des autres protéines de filaments intermédiaires par leur organisation en réseau orthogonal** associé à la membrane interne de l'enveloppe nucléaire. Les lamines assurent le soutien mécanique de l'enveloppe nucléaire et se lient à la chromatine.

Figure 1-35

Figure 1-36



Au cours de la mitose, la **phosphorylation** des **résidus sérine** de la lamine provoque une désintégration transitoire du réseau, suivie par une cassure de l'enveloppe nucléaire

Figure 1-37

les de dermatoses liées à ... diaires

Copyrighted image

Kératine 9 (épiderme palmo-plantaire)

Kératines 1 et 10

Kératines 5 et 14

Copyrighted image

Couche cornée

Couche granuleuse

Couche des cellules à épines

Couche basale

Épiderme

Lame basale

Copyrighted image

Les bulles se développent aussitôt après la naissance, au niveau de points de pression ou de frottement.
La photo ci-dessus montre des bulles au niveau des doigts d'un bébé.

Mutation des kératines 1 et 10
La kératinisation excessive provoque une fragmentation de l'épiderme.

Mutation de la kératine 9
La symptomatologie est limitée à l'épiderme des paumes des mains et des plantes des pieds.

en petits fragments. À la fin de la mitose, les lamines sont **déphosphorylées**, et le réseau laminaire et l'enveloppe nucléaire se réorganisent. Le mécanisme de phosphorylation et de déphosphorylation des lamines au cours du cycle cellulaire est détaillée dans la partie concernant le noyau de la cellule.

Type VI

La **nestine** (200 kDa) est un type isolé de protéine de filaments intermédiaires exprimée par les cellules souches du système nerveux central.

Hémidesmosomes et filaments intermédiaires

Les hémidesmosomes sont des jonctions spécialisées contrôlées par des intégrines, présentes dans les cellules basales des épithéliums pavimenteux stratifiés qu'elles attachent à la membrane basale (Figure 1-35).

À l'intérieur de la cellule, une protéine appelée **antigène de la pemphigoïde bulleuse 1** — protéine dépourvue de domaine transmembranaire, homologue de la desmoplakine et située dans la partie intracellulaire de la plaque de l'hémidesmosome — relie la sous-unité β_4 de l'intégrine aux **filaments intermédiaires** (aussi appelés **tonofilaments**).

Du côté extracellulaire, l'intégrine $\alpha_6\beta_4$ s'associe à la **laminine 5**, protéine présente dans des structures spécialisées appelées **filaments d'ancrage**. Les filaments d'ancrage unissent les hémidesmosomes à la lame basale. Outre l'intégrine $\alpha_6\beta_4$, les hémidesmosomes contiennent un autre composant **transmembranaire** appelé **antigène de la pemphigoïde bulleuse 2**, protéine présentant des analogies avec les membres de la **famille des collagènes**. Les antigènes de la pemphigoïde bulleuse 1 et 2 ont été découverts chez des patients atteints de pemphigoïde bulleuse, une maladie auto-immune.

Application clinique : filaments intermédiaires et maladies bulleuses

La **pemphigoïde bulleuse est une maladie bulleuse auto-immune** qui ressemble au **pemphigus vulgaire** (d'où le terme « pemphigoïde »).

Les bulles se développent à la jonction du derme et de l'épiderme où des immunoglobulines G (Ig G) circulantes interagissent avec les antigènes de la pemphigoïde bulleuse 1 ou 2. Les complexes Ig G-antigène entraînent la formation de complexes du complément (C3, C5b et C9) qui altèrent la fixation des hémidesmosomes et perturbent la synthèse des protéines d'ancrage par les cellules basales (Figure 1-36).

La production locale de toxines provoque la dégranulation des mastocytes et la libération de facteurs chimiotactiques attirant les éosinophiles. Les enzymes libérées par les éosinophiles provoquent la formation des bulles.

Les filaments intermédiaires renforcent le cytosquelette cellulaire. L'expression de gènes de kératine mutants aboutit à des **anomalies de l'assemblage des filaments de kératine**, qui **affaiblissent la résistance mécanique des cellules** et sont à l'origine de dermatoses héréditaires, comme on le voit à la Figure 1-37 :

1. L'**épidermolyse bulleuse simple** (EBS), caractérisée par des bulles cutanées apparaissant à la suite de traumatismes minimes. Elle est déterminée par des mutations des gènes des **kératines 5** et **14**.
2. L'**hyperkératose épidermolytique** (*epidermolytic hyperkeratosis*, EH), au cours de laquelle les patients présentent une kératinisation excessive de l'épiderme, dues à des mutations des gènes des **kératines 1** et **10**.
3. La **kératodermie palmo-plantaire épidermolytique** (*epidermolytic plantopalmar keratoderma*, EPPK), se traduisant par une fragmentation de l'épiderme des paumes de mains et des plantes de pieds, liée à une mutation du gène de la **kératine 9**.

Le noyau

Les noyaux des cellules de mammifères possèdent trois composants principaux : 1. l'**enveloppe nucléaire**, 2. la **chromatine** et 3. le **nucléole**.

L'**enveloppe nucléaire** est constituée de deux membranes concentriques séparées par un espace périnucléaire. La **membrane nucléaire interne** est associée à la **lamina nucléaire**, à la **chromatine** et aux **ribonucléoprotéines**. La **membrane nucléaire externe** est en continuité avec les membranes du réticulum endoplasmique et peut s'associer à des ribosomes.

Le **complexe du pore nucléaire** est une **structure en trois parties**, composée d'un **corps cylindrique central** situé entre deux **anneaux octogonaux externe** et **interne**,

Figure 1-38

chacun constitué de huit particules protéiques. Le cylindre central est composé d'un puits central et de huit **ponts radiaires** (Figure 1-38). Le rôle exact de chaque protéine du complexe du pore nucléaire dans le trafic entre le noyau et le cytoplasme n'a pas encore été mis en évidence.

Figure 1-39

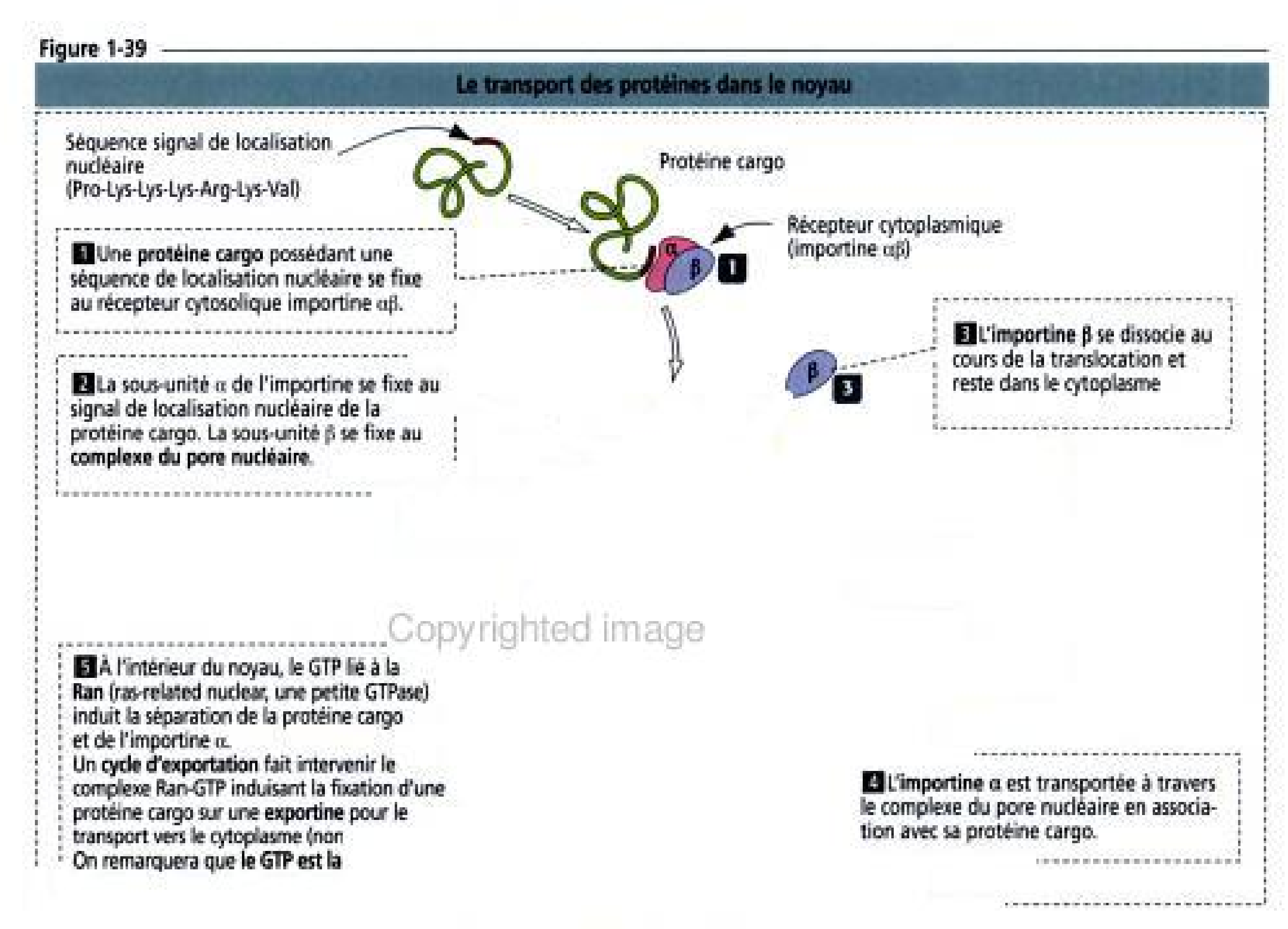


Figure 1-40

Structure de la fibre de chromatine : le nucléosome

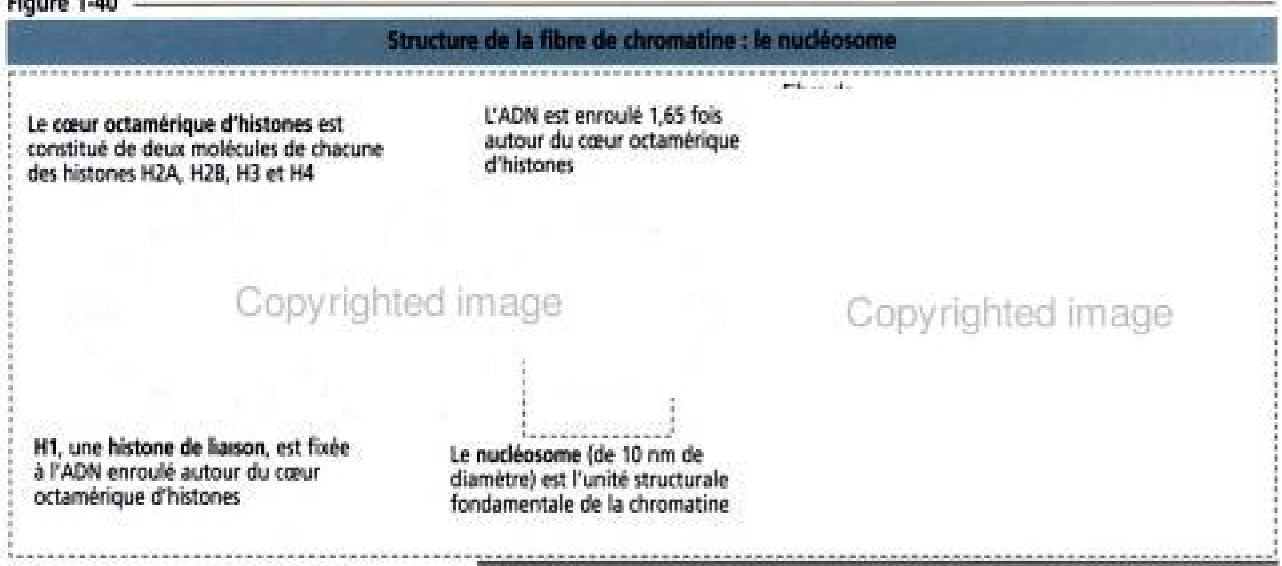


Figure 1-41

Inactivation du chromosome X

Corpuscule de Barr dans des cellules de

Bâtonnet en baguette de tambour dans un

Les **complexes des pores nucléaires** inclus dans l'enveloppe nucléaire établissent des ponts de communication bidirectionnels pour le trafic de macromolécules entre le cytoplasme et le noyau. Les petites molécules (moins de 40 à 60 kDa) peuvent diffuser à travers le complexe du pore nucléaire. Cependant, les protéines de toute taille contenant une **séquence d'acides aminés de localisation nucléaire** (Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val) peuvent être transportées dans le noyau par un mécanisme nécessitant de l'énergie (requérant à la fois de l'ATP et du GTP).

Le transport de protéine dans le noyau est régulé par une protéine cytoplasmique, l'**importine**, constituée de deux sous-unités : l'**importine α** et l'**importine β** (Figure 1-39). La protéine contenant la séquence de localisation nucléaire se fixe à l'importine α. L'importine β conduit le complexe vers l'anneau octogonal externe du pore nucléaire. La protéine contenant la séquence signal de localisation nucléaire liée à la sous-unité α de l'importine est transportée à travers le complexe du pore nucléaire ; la sous-unité β de l'importine se dissocie et reste dans le cytoplasme. À l'intérieur du noyau, le complexe **Ran-GTP** active la séparation de la protéine cargo.

La **chromatine** se définit comme un ensemble de particules ou « grains de chapelet » (appelés **nucléosomes**) sur un filament d'ADN à double brin (Figure 1-40). Chaque nucléosome est constitué d'un **cœur octamérique d'histones** et d'environ deux tours d'ADN enroulé autour du cœur d'histones. L'octamère d'histones contient deux molécules de chacune des histones H2A, H2B, H3 et H4. L'histone H1 s'entrecroise avec la molécule d'ADN enroulé autour de l'octamère.

La chromatine est tassée en chromosomes séparés que l'on peut observer au cours de la mitose (ou de la méiose). Durant l'interphase (phases G1, S et G2 du cycle cellulaire), les chromosomes ne peuvent être observés sous forme individuelle mais sont bien présents à l'état diffus ou non condensé.

La chromatine diffuse, appelée **euchromatine** (« bonne chromatine ») est la forme active dans la transcription (synthèse de l'ARN) et représente environ 10 % de la chromatine totale. L'euchromatine est le site de synthèse des **ARN non ribosomaux**, incluant les précurseurs de l'**ARN messager (ARNm)** et de l'**ARN de transfert** (ARNt). **Tous les ARN matures dérivent de précurseurs de plus forte masse moléculaire.** La chromatine condensée, appelée **hétérochromatine** (« chromatine différente »), est inactive dans la transcription et représente environ 90 % de la chromatine totale (Figure 1-41).

Compensation de dose : inactivation de l'un des chromosomes X

L'inactivation au hasard de l'un des deux chromosomes X dans chaque **cellule somatique féminine** est appelée **compensation de dose. Dans la lignée cellulaire germinale (ovocytes), les deux chromosomes X restent actifs.** On dit que l'inactivation se fait au hasard parce qu'elle concerne soit le chromosome X paternel, soit le chromosome X maternel. Le choix reste non aléatoire pour tous les descendants cellulaires suivants.

L'inactivation de l'un des deux chromosomes X est observée dans le trophoblaste au 12ᵉ jour après la fécondation et au 16ᵉ jour dans l'embryon.

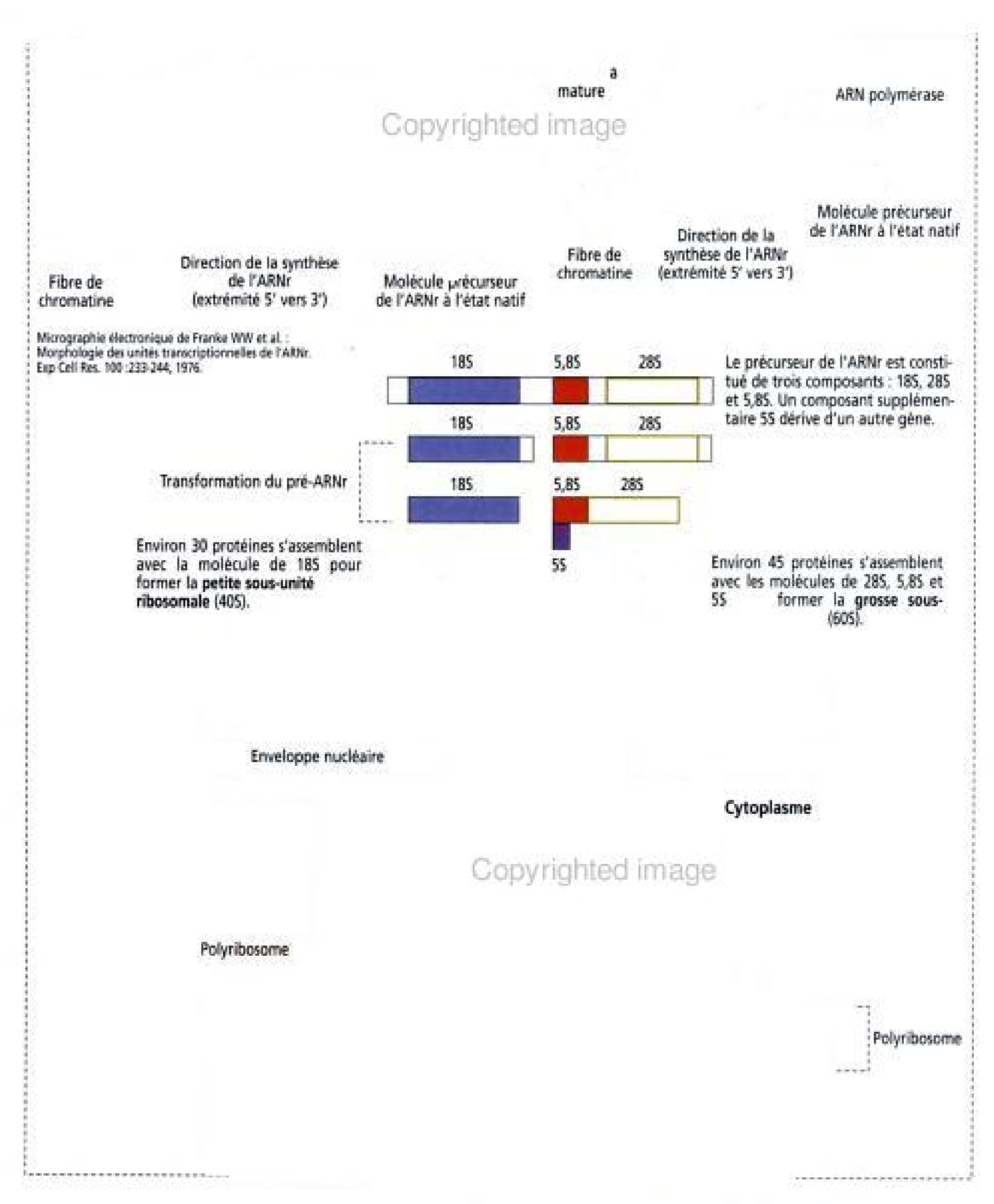
Chez l'homme, le chromosome X inactivé se reconnaît à la présence du **corpuscule de Barr**, masse d'hétérochromatine observée près de l'enveloppe nucléaire ou sous forme d'une **baguette de tambour** dans les polynucléaires (voir Figure 1-41). Si une cellule possède plus de deux chromosomes X, les chromosomes surnuméraires sont inactivés et on observe plusieurs corpuscules de Barr.

Le nucléole

Le **nucléole** est le site de synthèse de l'**ARN ribosomal** (**ARNr**). Le nucléole est une volumineuse structure sphérique intranucléaire constituée de trois composants structuraux principaux (Figure 1-42) :

1. Un **centre fibrillaire** (correspondant à de la chromatine).

Figure 1-43



2. Des **fibrilles denses** (correspondant à des ribonucléoprotéines).
3. Des **granules** (représentant les ribonucléoprotéines contenant les précurseurs de l'ARNr).

Le nucléole se désintègre au cours de la mitose puis réapparait au début de la phase G_1.

On peut observer plusieurs masses nucléolaires dans le noyau, chacune d'entre elles représentant le produit d'un chromosome avec un **centre organisateur nucléolaire** (***nucleolar organizing region*, NOR**). Cependant, dans certaines cellules ayant une interphase prolongée, comme les neurones, un seul gros nucléole correspond à la fusion de plusieurs masses nucléolaires.

Le processus actif de synthèse de l'ARNr peut être observé en microscopie électronique (Figure 1-43) sur des étalements du contenu nucléaire de cellules possédant des centaines de nucléoles (comme, par exemple, les ovocytes d'amphibiens).

Les **gènes de l'ARNr** s'observent sous forme d'unités géniques répétées le long de l'axe de chromatine, en « arbre de Noël », orientées dans la même direction et séparées par des **espaces non transcrits.** La région du gène de l'ARNr est entièrement couverte par plus de 100 molécules d'**ARN polymérase** I synthétisant un nombre équivalent de fibrilles, ayant chacune un granule terminal.

Chaque fibrille représente une molécule de ribonucléoprotéine précurseur de l'ARNr (45S) orientée perpendiculairement à l'axe de chromatine comme les branches d'un arbre. Le précurseur de l'ARNr de 45S se détache de l'axe de chromatine et se divise en trois ARNr de **28S**, **18S** et **5,8S**.

L'ARNr de 18S et des protéines associées forment la **petite sous-unité du ribosome.** Les ARNr de 28S et de 5,8S, associées à l'ARNr de 5S synthétisé en dehors du nucléole, et les protéines associées constituent la **grosse sous-unité du ribosome.** Rappelons que le précurseur de l'ARNm est transcrit par l'ARN polymérase II et que celui de l'ARNt est transcrit par l'ARN polymérase III.

Localisation des acides nucléiques

Les techniques de **cytochimie** et d'**autoradiographie** (Figure 1-44) fournissent respectivement des informations sur la distribution cellulaire et la synthèse des acides nucléiques. **La réaction de Feulgen est spécifique de la localisation d'ADN.** Les colorants basiques, comme le bleu de toluidine, colorent à la fois l'ADN et l'ARN. Le prétraitement par la désoxyribonucléase (DNase) et la ribonucléase (RNase) permet de distinguer les sites d'ADN et d'ARN par élimination sélective de l'un des acides nucléiques.

L'**autoradiographie** et l'**utilisation de précurseurs radioactifs** de l'un des acides nucléiques peut permettre d'évaluer la durée de leur synthèse. Dans cette technique, un précurseur radioactif de l'ADN ([^{3}H] thymidine ou thymidine tritiée) ou de l'ARN ([^{3}H] uridine) est mis en contact avec des cellules vivantes. Ce contact implique que tous les ADN ou ARN nouvellement synthétisés contiendront le précurseur. La radioactivité est détectée en recouvrant les cellules d'une fine couche d'émulsion photographique. Les cristaux contenant de l'argent de l'émulsion sont en contact avec les structures cellulaires contenant de l'ADN ou de l'ARN radioactif. Après développement de l'émulsion, les grains d'argent indiquent la localisation des structures marquées. Cette technique a été largement utilisée pour déterminer la durée de plusieurs phases du cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire se définit comme l'**intervalle compris entre deux divisions mitotiques successives aboutissant à la production de ceux cellules-filles** (Figure 1-45). Le cycle cellulaire est classiquement divisé en deux phases principales : 1. l'**interphase**, et 2. **la mitose** (aussi appelée **phase M**).

L'événement le plus remarquable de l'interphase est la **phase S**, pendant laquelle
t répliqué dans le noyau. La phase S est précédée par un intervalle ou **inter-**
gap) appelé **phase G_1. Le début de la mitose est précédé par la phase G_2**, phase
laquelle la cellule s'assure que la duplication de son ADN est complète avant
er la phase M. Les phases G_1 et G_2 sont essentiellement des phases de crois-
ulaire, avant et après la synthèse d'ADN. La croissance cellulaire est indispen-
la cellule doit doubler de masse pour préparer la division cellulaire.
ellules en phase G_1 peuvent soit s'engager dans la réplication de leur ADN et
phase S, soit stopper leur progression vers la phase S. Si une cellule n'entre pas
S, elle reste dans un **état quiescent** appelé **G_0 (G zéro), qui peut durer des**
mois ou des années avant la reprise d'un cycle cellulaire.



1 **L'hydrolyse par l'acide chlorhydrique** produit des groupements aldéhydes dans le désoxyribose (sucre de l'ADN) mais pas dans le ribose (sucre de l'ARN).

conte-

colorée en car les groupements aldéhydes réagissant avec le **réactif de Schiff** donnent un **violet.**

HCl

Cytoplasme
Noyau
Nucléole

Le nucléole n'est pas (les centres fibrillaires intranucléaires contenant de l'ADN ne sont pas visibles en microscopie optique).

Basophilie

1 Le **bleu de toluidine**, un colorant basique, se fixe aux groupements phosphates chargés négativement de l'ADN et de l'ARN. Ainsi, la chromatine (ADN), le nucléole (ARN) et les ribosomes attachés au réticulum endoplasmique (ARN) sont colorés en bleu. Ces structures sont **basophiles**

Réticulum endoplasmique rugueux
Nucléole

2 Le prétraitement par l'ADNase, suivi d'une coloration par le bleu de toluidine, permet d'identifier les sites contenant de l'ARN.

Réticulum endoplasmique rugueux
Noyau
Nucléole

Noyau

3 Le prétraitement par l'ARNase, suivi d'une coloration par le bleu de toluidine, permet d'identifier les sites contenant de l'ADN.

Cette autoradiographie illustre la capture de **[³H] thymidine** par les noyaux des cellules d'épithélium intestinal (duodénum).

Le précurseur radioactif a été injecté chez un animal d'expérimentation qui a été sacrifié 24 heures plus tard.

Les coupes histologiques sont recouvertes d'une émulsion photographique et laissées à l'obscurité pendant 48 heures. Le développement de l'émulsion photographique suivi par la coloration de la coupe révèle la présence de grains d'argent dans les nucléoles qui sont en phase S (synthèse d'ADN) de leur cycle cellulaire.

L'ADN est coloré en violet. Les protéines du nucléole sont colorées en vert.

Le glycogène du cytoplasme des hépatocytes est coloré en violet.

Les acides nucléique (ADN de la chromatine et ARN du nucléole et du réticulum endoplasmique rugueux) sont colorés.

Pancréas
Après traitement par l'ARNase, seule la chromatine est colorée. Les nucléoles et le réticulum endoplasmique rugueux ne sont pas colorés.

Figure 1-45

Les phases du cycle cellulaire

Un point de restriction vers la fin de la phase G_1 contrôle l'entrée en phase S. L'absence de facteurs de croissance oblige la cellule à entrer dans une phase de quiescence

Facteurs de croissance permettent aux cellules en phase G_0 de réintégrer le cycle cellulaire.

Contrôle du cycle cellulaire par les cyclines et les protéines kinases cyclines-dépendantes

Deux types de protéines régulent le cycle cellulaire : les **cyclines** et les **protéines kinases cyclines-dépendantes**. Les cyclines se fixent aux **protéines kinases cyclines-dépendantes** (identifiées au départ dans les levures et appelées **Cdc2** pour ***cell division cycle***), puis phosphorylent des protéines sélectionnées. L'assemblage avec la cycline, l'activation puis la dissociation du complexe cycline-Cdc2 permettent au cycle cellulaire d'arriver jusqu'à son terme.

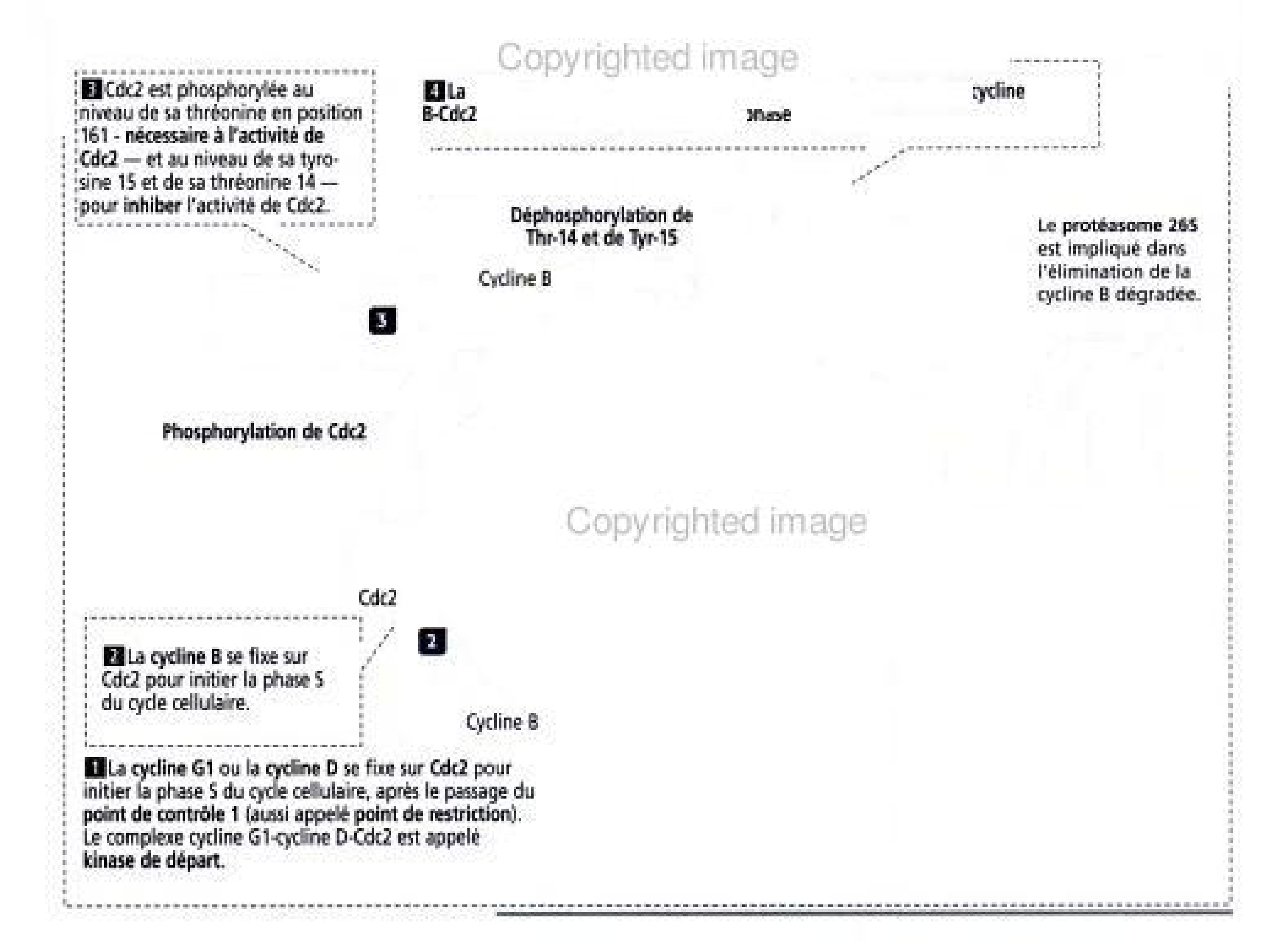
La phosphorylation de la Cdc2 est capitale pour son activité protéine kinase. À l'état non phosphorylé, la Cdc2 — liée ou non à la cycline — n'a pas d'activité de kinase. Lorsqu'elle subit une phosphorylation, un changement de conformation de la Cdc2 permet l'activation de la cycline partenaire déjà fixée. Cette interaction expose le **site de liaison au substrat** du complexe Cdc2-cycline, entraînant une augmentation significative de l'affinité de liaison du complexe pour les substrats protéiques. La Figure 1-46 montre en détail comment la phosphorylation et la déphosphorylation d'acides aminés spécifiques régulent l'activité du complexe cycline B-Cdc2 au cours du cycle cellulaire.

Deux complexes cycline-Cdc2 sont importants à connaître (Figure 1-46) :

1. Un **complexe cycline G1-Cdc2** (appelé **kinase de départ**) qui pousse les cellules à entrer en phase S, après un passage par le **point de contrôle 1**, situé juste avant la phase S.

2. Un **complexe mitotique cycline B-Cdc2** (appelé **facteur promoteur de la phase M ou de la mitose**, ***M phase promoting factor***, MPF), formé progressivement au cours de la phase G_2 pour activer différents substrats initiant la mitose, après avoir forcé les cellules à passer par un **point de contrôle 2** situé juste avant la mitose.

Figure 1-46



Analyse de la dynamique du cycle cellulaire : autoradiographie et FACS

Les différentes phases du cycle cellulaire peuvent être étudiées par autoradiographie. Les cellules en phase S peuvent être reconnues par la détection d'une synthèse d'ADN utilisant comme précurseur radioactif la thymidine tritiée ([^{3}H]thymidine). Les cellules peuvent être colorées à travers la couche d'émulsion développée, ce qui permet de déterminer la localisation précise des particules d'argent qui les recouvrent.

Le temps de progression des cellules à travers les différentes phases du cycle cellulaire peut être estimé en utilisant à la fois des impulsions brèves et prolongées de thymidine tritiée. Le nombre de cellules radiomarquées pendant l'interphase (en général de l'ordre de 30 %) représente l'**index de marquage** de la phase S. Le pourcentage de cellules marquées au cours de la mitose (**index mitotique**) montre que le précurseur radioactif, qui est entré dans les cellules pendant la phase S, a progressé à travers la phase G_2 jusqu'à la phase M.

Il existe une alternative à l'autoradiographie : c'est la mesure du **contenu en ADN** (**valeur de C** : 1,5 pg par cellule haploïde) utilisant un **trieur de cellules marquées par fluorescence** (*fluorecence-activated cell sorter*, **FACS**). Les cellules sont colorées par une substance fluorescente qui se lie à l'ADN. La quantité de fluorescence détectée par le FACS est équivalente à la quantité d'ADN présente dans chaque cellule (par exemple, 2C en phase G_1 ; 4C à la fin de la phase S ; 4C au cours de la phase G_2).

Désintégration et reformation de l'enveloppe nucléaire

La désintégration de l'enveloppe nucléaire survient à la fin de la prophase mitotique et méiotique. Elle correspond à la fragmentation de l'enveloppe nucléaire en vésicules,

la dissociation des complexes des pores nucléaires et la dépolymérisation de la lamina nucléaire (Figure 1-47).

La lamina nucléaire est constituée de protéines fibreuses, les **lamines**, qui s'associent entre elles pour former une lamina filamenteuse. La **phosphorylation** des lamines — catalysée par la protéine kinase Cdc2 — se traduit par la désintégration de la lamina nucléaire.

La **lamine B** reste associée aux vésicules d'enveloppe nucléaire fragmentée. Les **lamines A** et **C** se dissocient de l'enveloppe nucléaire et restent dans le cytoplasme à l'état de dimères solubles libres.

La reformation de l'enveloppe nucléaire démarre avec la fixation des vésicules d'enveloppe nucléaire sur les chromosomes, contrôlée par la lamine B **déphosphorylée**. Les vésicules fusionnent ensuite, la lamina nucléaire et les complexes des pores nucléaires se reconstituent, et les chromosomes se déspiralisent.

Gènes suppresseurs de tumeur

Les tissus utilisent deux méthodes pour limiter la prolifération cellulaire :

1. Ils limitent les facteurs mitogènes, comme le facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor*, PDGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (*fibroblast growth factor*, FGF), qui **stimulent la croissance cellulaire**.

2. Ils font intervenir des gènes régulateurs qui **suppriment activement la prolifération**. Ces gènes, appelés gènes suppresseurs, régulent la prolifération cellulaire normale.

Le **modèle du rétinoblastome** représente un exemple-type ayant permis de comprendre le fonctionnement des gènes suppresseurs (Figure 1-48). Chaque cellule possède des copies dupliquées du gène du **rétinoblastome** (*Rb*) en réserve. Lorsque les deux copies du gène *Rb* subissent une mutation, une **protéine Rb** anormale induit la croissance cancéreuse des cellules rétiniennes.

Lorsqu'une seule copie du gène *Rb* est mutée, la copie du gène *Rb* restante fonctionne normalement et supprime la prolifération cellulaire anormale jusqu'à ce qu'une seconde mutation intervienne. Chez les enfants ayant une seule copie intacte du gène, toutes les cellules de l'embryon en développement croissent normalement. Plus tard pendant la gestation, au cours du développement de l'œil et de sa rétine, les cellules rétiniennes peuvent perdre la copie normale du gène *Rb* et un rétinoblastome se développe.

Le gène *Rb* détermine une **protéine nucléaire** impliquée dans la régulation de l'activité d'un groupe de protéines — les **facteurs de transcription** — impliquées dans la synthèse d'ADN et dans la progression du cycle cellulaire. Lorsque la protéine Rb est **déphosphorylée**, elle se combine à des facteurs de transcription. Bien que le complexe protéine Rb-facteurs de transcription puisse se fixer sur des gènes cibles, l'activité des facteurs de transcription est réprimée.

En revanche, lorsque la protéine Rb est **phosphorylée** par le complexe **kinase cycline dépendante (Cdk4)-cycline D**, elle se dissocie du complexe qu'elle formait avec les facteurs de transcription qui peuvent alors activer l'expression d'un gène spécifique (Figure 1-49). Ainsi, la protéine Rb phosphorylée permet aux facteurs de transcription de passer d'un état réprimé à un état d'activation nécessaire à la synthèse d'ADN et au bon déroulement du cycle cellulaire.

Figure 1-48

La protéine Rb est un inhibiteur de la progression du cycle cellulaire

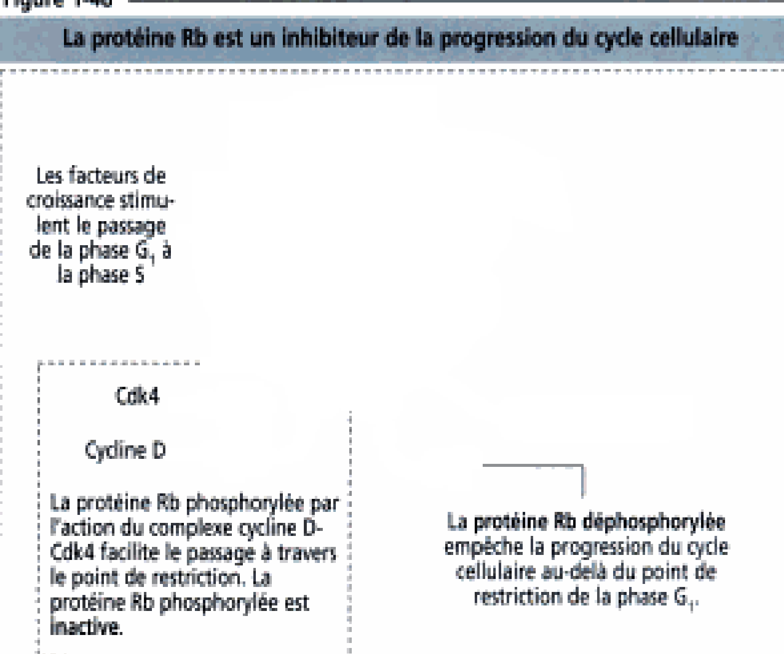
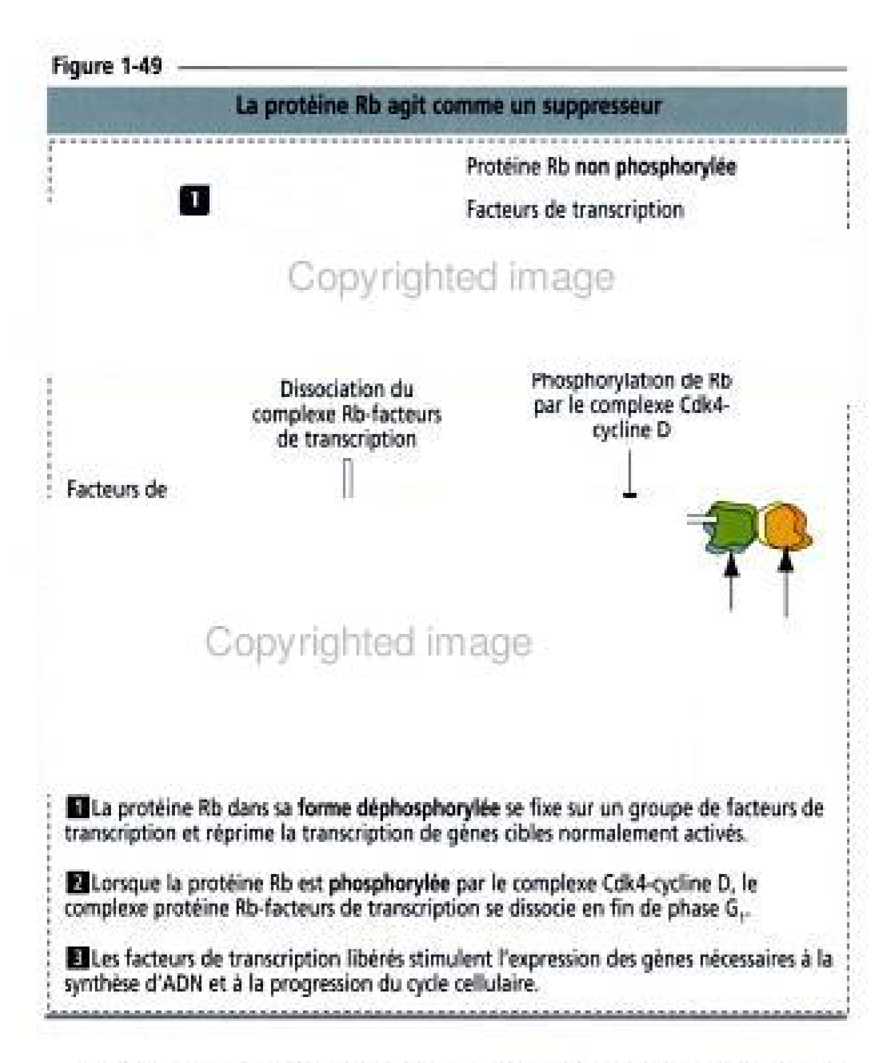


Figure 1-49

La protéine Rb agit comme un suppresseur



1 La protéine Rb dans sa **forme déphosphorylée** se fixe sur un groupe de facteurs de transcription et réprime la transcription de gènes cibles normalement activés.

2 Lorsque la protéine Rb est **phosphorylée** par le complexe Cdk4-cycline D, le complexe protéine Rb-facteurs de transcription se dissocie en fin de phase G_1.

3 Les facteurs de transcription libérés stimulent l'expression des gènes nécessaires à la synthèse d'ADN et à la progression du cycle cellulaire.

Les Cdks sont des protéines kinases proches des Cdc2. Les membres de la famille des Cdks (Cdk2 à Cdk7) se combinent à des cyclines spécifiques pour assurer la progression du cycle cellulaire.

Application clinique : gène du rétinoblastome et autres gènes suppresseurs

Le rétinoblastome est une tumeur qui survient chez le très jeune enfant et est rarement observé après 5-6 ans. La maladie touche souvent plusieurs membres d'une même famille. Dans ces familles, cette tumeur peut atteindre la moitié de la fratrie. Les enfants atteints de la **forme familiale** (*N.D.T.* : ou héréditaire) de rétinoblastome présentent habituellement des localisations tumorales multiples se développant dans les deux yeux.

Un second type de rétinoblastome, la **forme sporadique**, s'observe chez des enfants dont les parents sont indemnes de la maladie. Une fois guéris, ces patients, devenus adultes, ne transmettront pas la maladie à leurs enfants. Les enfants atteints de la forme sporadique du rétinoblastome sont génétiquement normaux lors de la fécondation, mais au cours de leur développement embryonnaire, deux mutations somatiques surviennent dans une lignée cellulaire donnant naissance aux photorécepteurs de la rétine : les cônes et les bâtonnets. Les gènes ***Rb* doublement mutés** qui en résultent induisent la prolifération de cellules de rétinoblastome.

Dans la **forme familiale de rétinoblastome**, l'œuf fécondé est déjà porteur d'un gène *Rb* mutant, hérité du spermatozoïde ou de l'ovule. Toutes les cellules dérivées de ce zygote sont porteuses de cette mutation, y compris les cellules rétiniennes. Le gène *Rb* normal restant doit subir une mutation pour que les conditions d'une double mutation, nécessaire au développement d'une tumeur, soient remplies. Chacune des cellules de la rétine est prête pour la cancérogenèse qu'un simple événement suffit à déclencher.

Le rétinoblastome n'est que l'une des nombreuses tumeurs qui surviennent à la suite de la perte ou de l'inactivation de gènes critiques. La **tumeur de Wilms** du rein résulte

de la perte d'un gène régulateur de la croissance appelé *WT-1*. Comme pour le gène *Rb*, les deux copies doivent subir une mutation pour que la croissance de la cellule échappe à tout contrôle.

Il existe un exemple de gène suppresseur qui n'adhère pas facilement à ce modèle : c'est le gène *p53*, gène le plus fréquemment muté dans les tumeurs humaines (leucémies, lymphomes, tumeurs cérébrales et cancers du sein, entre autres). Le gène *p53* code pour la **protéine p53**, un tétramère qui se fixe sur une séquence spécifique d'ADN impliquée dans le contrôle transcriptionnel de certains gènes.

Une mutation affectant l'une des quatre sous-unités de la **p53** peut altérer la fonction des trois sous-unités restantes. Contrairement aux mutations qui touchent les principaux gènes suppresseurs en bloquant complètement leur fonction de gène, la mutation *p53* peut se traduire par une croissance moyenne ou forte.

Dans le chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif, nous étudierons le gène suppresseur de tumeur de la **polypose adénomateuse colique** (*adenomatosus polyposis coli*, APC) responsable d'une forme héréditaire de cancer colique (**polypose adénomateuse familiale**) due à la transformation maligne de certains des nombreux **polypes** (tumeurs bénignes) observés chez les patients souffrant de cette maladie.

Mitose

La mitose est précédée par la duplication d'une paire de centrioles, dont chacune migre vers un des pôles opposés du noyau pour organiser un **centrosome**. La fonction principale du centrosome est la formation et le maintien de la structure du **fuseau mitotique** constitué de microtubules. En raison de cette fonction, le centrosome est également appelé **centre organisateur des microtubules** (*microtubules-organizing center*, MOC). Environ 1 000 nouveaux microtubules peuvent être générés par minute à partir de chaque centrosome utilisant une réserve de dimères de tubuline provenant de microtubules cytoplasmiques désintégrés.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'initiation de la mitose est déclenchée par le **complexe mitotique cycline-Cdc2** (facteur promoteur de la mitose, *mitotic phase promoting factor*, MPF) en fin de phase G_2 (au **point de contrôle 2**). Le complexe mitotique cycline-Cdc2 est inactivé par la destruction de la cycline mitotique. Cet événement se traduit par l'arrêt de la phosphorylation protéique et par l'élimination rapide de phosphates inorganiques des protéines par des phosphatases spécifiques.

La mitose se divise en quatre étapes : la **prophase**, la **métaphase**, l'**anaphase** et la **télophase**. Les points les plus importants à retenir au sujet de la mitose sont résumés à la Figure 1-50.

Télomérase, sénescence et croissance tumorale

Les cellules somatiques peuvent subir un nombre limité de divisions cellulaires, après quoi elles entrent dans une phase de **sénescence**. En revanche, les cellules tumorales ont une durée de vie illimitée nécessaire pour qu'une tumeur se développe. Des techniques de recherche in vitro utilisant des cultures cellulaires ont établi un modèle permettant l'étude de l'horloge biologique des cellules somatiques normales.

Les **télomères** sont les extrémités des chromosomes formées par un segment de séquences nucléotidiques répétées (Figure 1-51). Les télomères sont responsables du maintien de l'intégrité des chromosomes et représentent l'horloge biologique de la cellule. Lorsque les ADN polymérases commettent des erreurs dans la copie des extrémités des chromosomes, les télomères diminuent de taille à chaque division cellulaire. La sénescence cellulaire apparaît lorsque les télomères ont atteint un point de raccourcissement tel qu'ils ne peuvent plus assurer le maintien de l'intégrité des chromosomes.

La longueur des télomères des cellules germinales mâles et femelles et des cellules souches hématopoïétiques est assurée par une enzyme, la **télomérase**, ribonucléoprotéine à activité transcriptase réverse, qui utilise un gabarit d'ARN étalon pour maintenir la longueur des télomères. Il n'y a pas de télomérase dans les cellules somatiques.

La plupart des cellules tumorales expriment de fortes quantités de télomérase. La télomérase contient une sous-unité catalytique, appelée hTERT, qui induit la transformation maligne. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de l'hTERT est en cours de réalisation pour empêcher la croissance des cellules tumorales.

Chimiothérapie et résistance aux drogues

La chimiothérapie et la radiothérapie sont efficaces dans le traitement des tumeurs métastatiques. Les drogues employées en chimiothérapie peuvent :

1. Une **résistance intrinsèque** (certaines tumeurs — comme le mélanome, le cancer du foie, le carcinome rénal à cellules conventionnelles — sont particulièrement réfractaires à de nombreux médicaments).

2. Une **résistance acquise** (les tumeurs deviennent résistantes à la chimiothérapie après y avoir été sensibles initialement).

L'une des formes de résistance acquise est liée à des gènes appartenant à la **famille des gènes de multi-résistance aux drogues** (*multidrug-resistance, mdr*) (Figure 1-52). Ces gènes codent pour des pompes ATP-dépendantes impliquées dans le transport de composants organiques volumineux. Nous reverrons la famille des gènes *mdr* de protéines dans le Chapitre 17 lorsque nous étudierons le mécanisme de la sécrétion biliaire par les hépatocytes.

Le gène impliqué dans la résistance à la chimiothérapie anticancéreuse le plus étudié est le gène *mdr-1*. L'exposition répétée à certaines drogues utilisées en chimiothérapie est corrélée à la surexpression de *mdr-1* et à une augmentation de l'élimination des agents antitumoraux dès leur entrée dans la cellule.

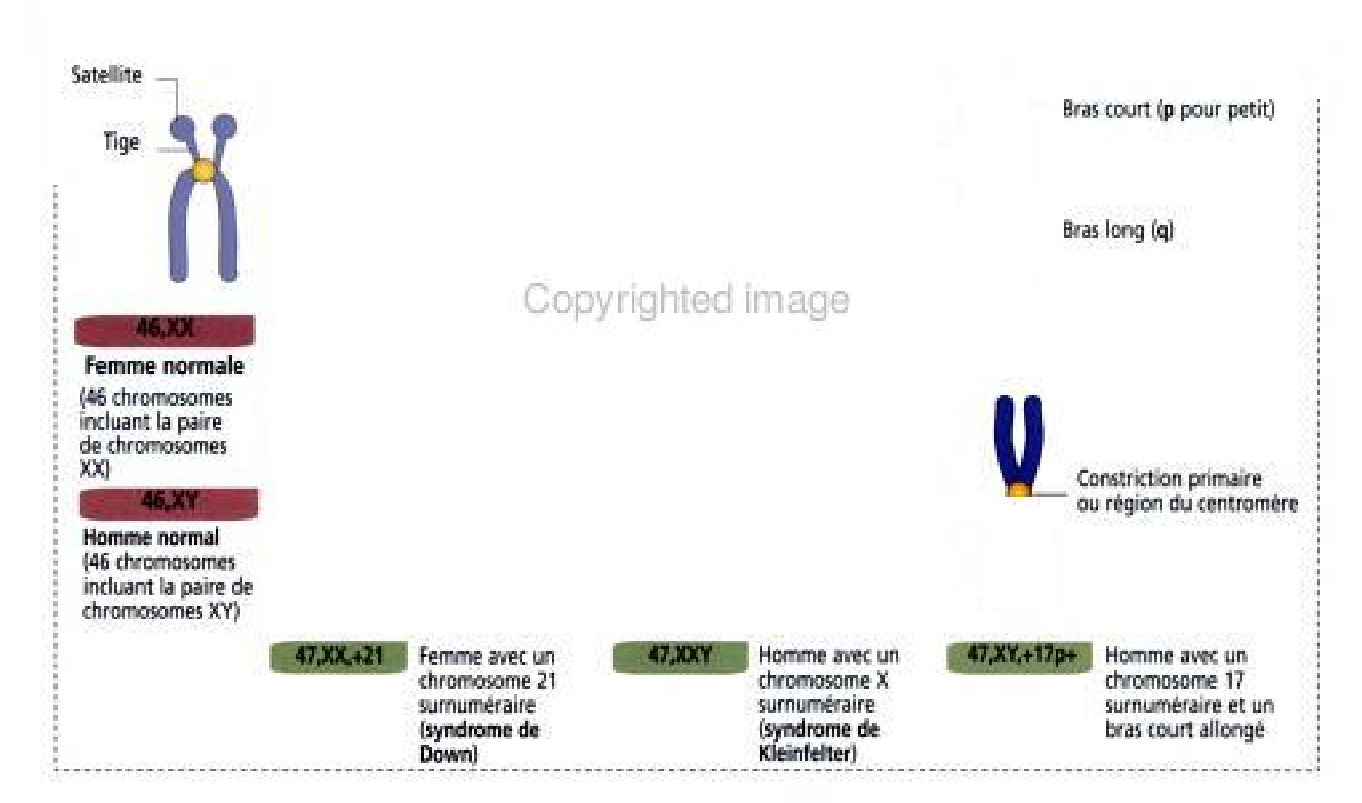
Les lésions de l'ADN induites par la chimiothérapie et la radiothérapie déclenchent l'activation de la **p53**, un facteur de transcription tétramérique qui élimine complète-

mages en activant un programme de mort cellulaire, ou **apop-**
i sont régulés par la **p21**, un inhibiteur de Cdk4.
3 stoppe le cycle cellulaire en phase G_1, permettant à la cellule
l'ADN avant de passer en phase S.
ène *p53* sont observées dans 50 % des cancers chez l'homme. La
la **p53** par une mutation autosomique dominante est respon-
: cancers multiples appelé **syndrome de Li-Fraumeni**. Ainsi, le
ppresseur de tumeur. L'inactivation de l'expression de la **p53** est
cancéreuses résistantes aux drogues (voir Figure 1-52). La perte
est observée dans les cellules cancéreuses humaines et les études
l'inactivation de l'expression de la **p53** est corrélée à la résistance

22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels
osomes peuvent être classés selon leur longueur et la position de
leur centromère en sept groupes, identifiés de A à G.

Sur un compte-rendu de caryotype humain, le nombre total de chromosomes (46) est suivi par le nombre total de chromosomes sexuels (Figure 1-53). Par exemple, un **homme normal** est identifié par la formule **46,XY** (46 chromosomes, incluant la paire XY) et une femme, par la formule **46,XX** (46 chromosomes incluant la paire XX). **Les autosomes supplémentaires sont indiqués après les chromosomes sexuels avec un signe plus** (+). Par exemple, **47,XX+21** est le caryotype d'une femme atteinte de trisomie 21 (**syndrome de Down**). Un homme possédant un chromosome X surnuméraire est symbolisé par la formule **47,XXY**. Un signe plus (+) ou moins (-) est placé à côté du symbole du chromosome pour indiquer un allongement ou un raccourcissement d'un bras. La lettre **p** symbolise le **bras court** et la lettre **q** le **bras long**. Par exemple, **47,XY,+17p+** correspond à un homme possédant 47 chromosomes, incluant un chromosome 17 additionnel avec un allongement de son bras court.

Figure 1-53



d'invaginations de l'épithélium dans
reliées à la surface
produit de sécrétion vers l'exté-
rieur. **de canal excréteur** et leur produit de
sécrétion est libéré dans la sanguine.

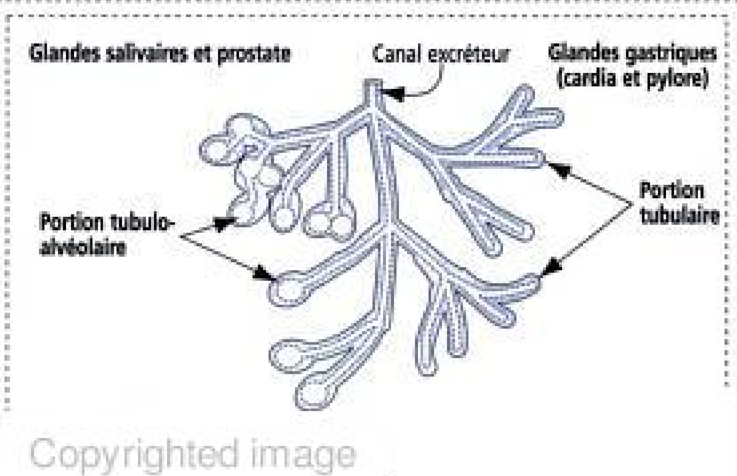
Cs sont entourées de capillaires fenêtrés et, le plus s... qu...les synthétisent avant de les libérer à la suite d'une stimulation par un signal chimique ou électrique. Les glandes exocrines et endocrines peuvent soit coexister dans un organe (par exemple, dans le pancréas), soit se présenter sous forme de structures séparées dans les organes endocrines (thyroïde, parathyroïdes), soit enfin exister sous forme de cellules isolées (cellules neuroendocrines du tube digestif). Les glandes endocrines seront étudiées ultérieurement dans les Chapitre 18 et 19.

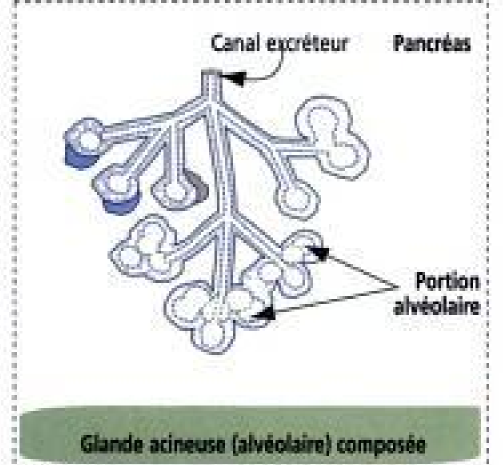
Classification des glandes exocrines

Selon la forme de leur **canal excréteur**, on classe les glandes exocrines en glandes **simples** ou **composées**. La glande est dite **simple** (Figure 2-2) lorsque son canal excréteur n'est

Figure 2-3

Glandes composées : Glandes dont le produit de sécrétion est transporté dans un canal excréteur ramifié





Une **glande composée** est entourée d'une capsule conjonctive d'où partent des travées ou **septa** 1 vers l'intérieur de la glande, délimitant de volumineuses unités appelées lobes (non représenté).

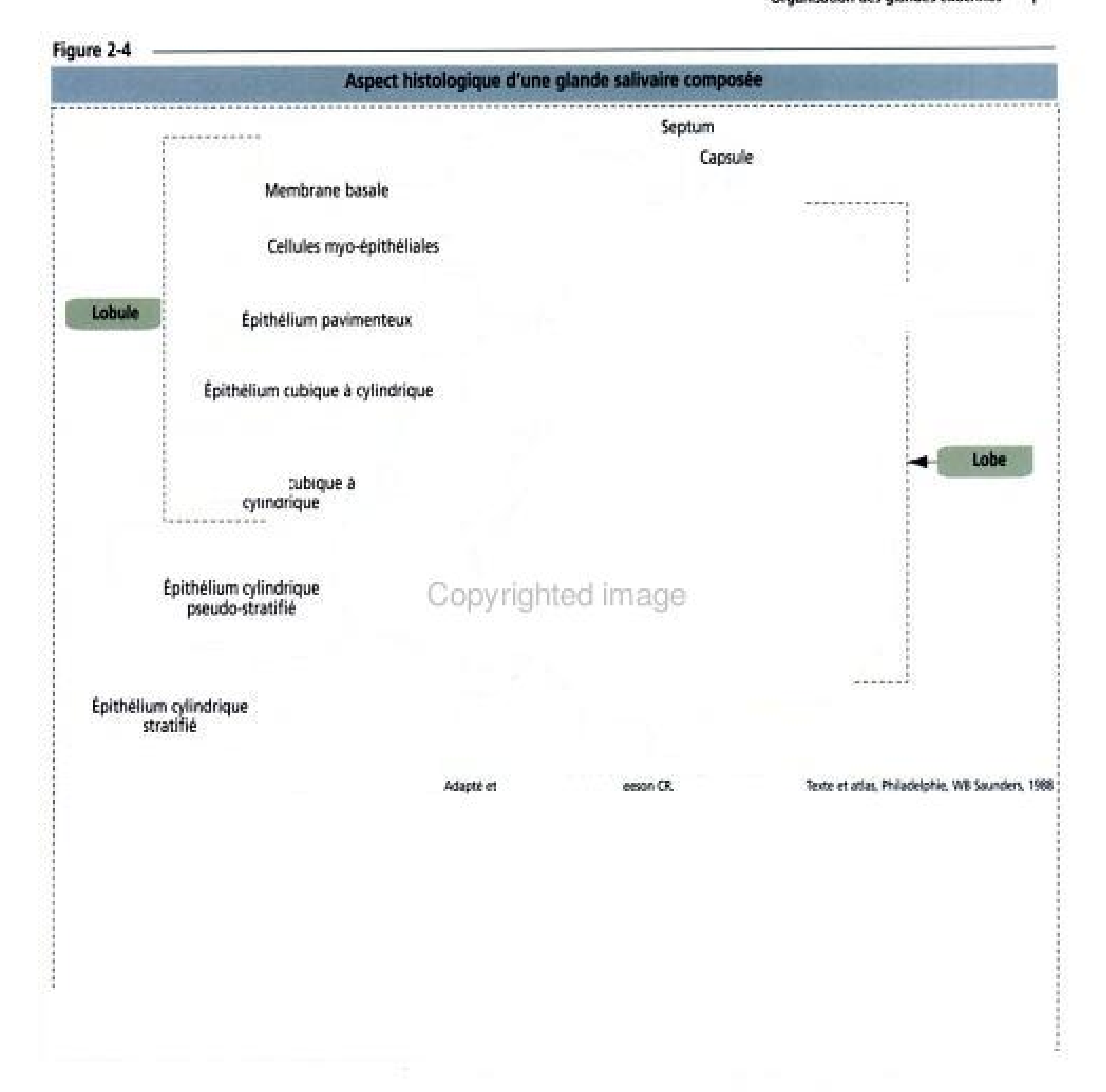
Les lobes sont subdivisés par du tissu conjonctif en petites sous-unités appelées **lobules** 2.

Une glande composée est constituée d'un nombre variable d'unités sécrétoires appelées, selon leur forme, **tubuleuses, acineuses** 3 ou **tubulo-acineuses**. La sécrétion chemine dans un canal excréteur situé à l'intérieur du lobule (**canal intralobulaire** 4). En général, les **canaux excréteurs intralobulaires** sont précédés par un **canal intercalaire** suivi d'un **canal strié** (non représenté). Le canal strié — présent uniquement dans les glandes salivaires — se draine dans un canal excréteur en continuité avec un canal intralobulaire (non représenté).

Les canaux intralobulaires se réunissent pour former un canal interlobulaire 5. Les canaux interlobulaires convergent pour former un canal intralobaire de gros diamètre (non représenté). À leur tour, les canaux intralobaires se rejoignent pour former un canal lobaire. Voir Figure 2-4, et Chapitre 17 pour plus de détails.

Figure 2-4

Aspect histologique d'une glande salivaire composée



Adapté et eeson CR. Texte et atlas. Philadelphie. WB Saunders. 1988

pas ramifié, ou **composée** lorsque son canal excréteur l'est (Figure 2-3). C'est pourquoi les glandes peuvent être classées en glandes **simples** ou **composées en fonction de la ramification de leur canal excréteur.**

La partie sécrétoire de la glande peut être uni- ou pluricellulaire

Une **glande exocrine** est composée de deux parties : une **partie sécrétoire** et un **canal excréteur.** La **partie sécrétoire** d'une glande peut être constituée d'un seul type cellulaire (**unicellulaire** : par exemple, cellules caliciformes de l'épithélium respiratoire et intestinal) ou de plusieurs types cellulaires (**pluricellulaire**).

Selon la **forme** de la partie sécrétoire (voir Figures 2-2 et 2-3), les glandes peuvent être **tubuleuses, contournées** ou **alvéolaires** (Lat. *alveolus*, petit sac creux), encore appelées **acineuses** (Lat. *acinus*, grappe ; pl. *acini*).

On trouve des glandes tubuleuses dans le côlon. Au niveau de la peau, les glandes sudoripares sont de type contourné et les glandes sébacées de type alvéolaire.

Forme de la partie sécrétoire

On peut classer les glandes en fonction de la **forme de leur partie sécrétoire**, en glandes **tubuleuses simples** ou **alvéolaires** (ou acineuses) **simples.** De plus, les parties sécrétoires

tubuleuses et alvéolaires peuvent coexister avec des canaux excréteurs ramifiés ; on parle alors de glande **tubulo-alvéolaire** (ou acineuse) **composée** (par exemple, les glandes salivaires). La glande mammaire est un exemple de glande alvéolaire composée.

Une glande composée (Figure 2-4) est entourée d'une **capsule**. Des **septa** ou **travées** s'insinuent à partir de cette capsule dans le tissu glandulaire. De large septa divisent la glande en un certain nombre de **lobes**. Des ramifications des septa séparant deux lobes adjacents divisent les lobes en unités plus petites appelées **lobules**.

Au cours du développement, un canal excréteur principal donne naissance à des ramifications qui cheminent entre (**interlobaires**) ou à l'intérieur des lobes (**intralobaires**). Les petites ramifications nées de chacun de ces canaux délimitent de petites sous-unités correspondant aux lobules d'une glande. Ces ramifications peuvent se développer d'abord entre les **lobules** (**interlobulaires**) puis à l'intérieur d'eux (**intralobulaires**). Des détails supplémentaires sont exposés dans le Chapitre 17.

Type de sécrétion

Selon le type de sécrétion, les glandes exocrines se répartissent en **glandes muqueuses** dont les produits sont riches en **glycoprotéines** et en eau ; en **glandes séreuses** dont la sécrétion est riche en **protéines** et en eau ; et en **glandes mixtes** qui contiennent à la fois des cellules muqueuses et des cellules séreuses (Figure 2-5).

Mécanisme de sécrétion

Les glandes exocrines peuvent également être classées en fonction de la **façon dont le produit de sécrétion est libéré** (Figure 2-6).

Dans la **sécrétion mérocrine**, le produit est libéré par **exocytose**. Les granules sécrétoires sont entourés d'une membrane qui fusionne avec la membrane plasmique apicale au cours du processus de libération ou exocytose. La sécrétion des granules de zymogène par le pancréas exocrine en est un exemple.

Dans la **sécrétion apocrine**, la libération du produit de sécrétion implique la **perte d'une partie de la portion apicale de la cellule**. Un exemple en est représenté par la sécrétion de **lipides** par les cellules épithéliales de la glande mammaire. Les **protéines** sécrétées par ces mêmes cellules le sont sur un mode mérocrine (exocytose).

Dans la **sécrétion holocrine** (Gr. *holos*, tout), le produit de sécrétion est représenté par **la cellule dans son ensemble et son produit**. Un exemple en est fourni par les glandes sébacées cutanées produisant une sécrétion appelée sébum.

Membranes cellulaires : la membrane plasmique

Les principaux types de membranes cellulaires et d'organites (lysosomes et mitochondries) ainsi que leur intérêt clinique sont décrits dans ce chapitre. Les glandes exocrines représentent un environnement adapté à leur intégration. Nous étudierons d'abord les caractéristiques structurales et biochimiques de la membrane plasmique. Une information complémentaire concernant les signaux cellulaires faisant intervenir la membrane plasmique est fournie par le Chapitre 3.

La **membrane plasmique** détermine les limites structurales et fonctionnelles d'une cellule. Les membranes intracellulaires, appelées **cytomembranes**, isolent différents composants cellulaires en compartiments appelés **organites** ou **organelles**. Par exemple, le noyau, les mitochondries et les lysosomes sont des organites limités par une membrane ; les lipides et le glycogène ne sont pas entourés d'une membrane et sont appelés **inclusions**.

La membrane plasmique est constituée de **lipides** et de **protéines**. La double couche (bicouche) de phospholipides est la structure fondamentale de la membrane et forme une double barrière entre deux compartiments aqueux : le compartiment extracellulaire et le compartiment intracellulaire. Des protéines sont incluses dans la double couche de phospholipides et assurent des fonctions spécifiques de la membrane plasmique comme la reconnaissance de cellule à cellule et le transport sélectif de molécules.

La double couche de phospholipides

Les quatre principaux types de phospholipides de la membrane plasmique sont la **phosphatidylcholine**, la **phosphatidyléthanolamine**, la **phosphatidylsérine** et la **sphingomyéline** (Figure 2-7).

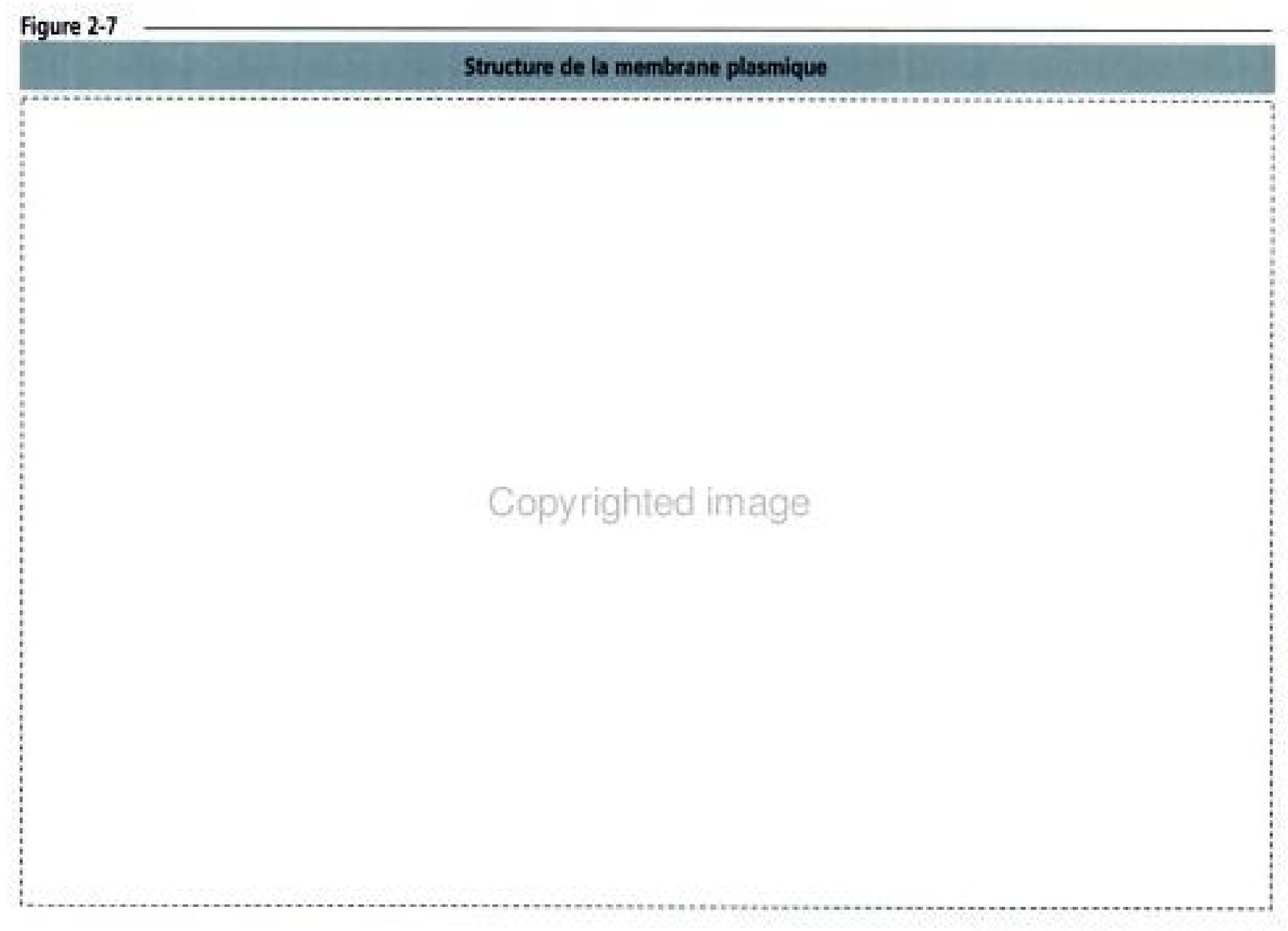


Figure 2-7

Structure de la membrane plasmique

Ils représentent plus de la moitié des lipides de la plupart des membranes. Un cinquième type de phospholipide, le **phosphatidylinositol**, est localisé au niveau du feuillet interne de la membrane plasmique.

Outre les phospholipides, la membrane plasmique des cellules animales contient des **glycolipides** et du **cholestérol**. Les glycolipides, composant membranaire mineur, se localisent au niveau du feuillet externe et exposent leur partie glucidique à la surface de la cellule.

Le **cholestérol**, constituant membranaire essentiel, est présent en quantité à peu près égale à celle des phospholipides. Le cholestérol, de structure annulaire rigide, ne forme pas une membrane mais s'insère à l'intérieur de la bicouche phospholipidique pour moduler la fluidité membranaire en diminuant le mouvement des chaînes d'acides gras des phospholipides à température élevée.

On ne trouve pas de cholestérol dans les bactéries.

Il est important de se souvenir de deux caractéristiques générales de la double couche de phospholipides :

1. **La structure des phospholipides explique la fonction de barrières entre deux compartiments aqueux assurée par les membranes**. Les chaînes d'acides gras hydrophobes situées à l'intérieur de la double couche de phospholipides rendent les membranes imperméables aux molécules hydrosolubles.
2. **La bicouche phospholipidique est un fluide visqueux.** Les longues chaînes d'hydrates de carbone des acides gras de la plupart des phospholipides ne sont pas fermement attachées et peuvent se déplacer à l'intérieur de la membrane. Ainsi, les phospholipides et les protéines peuvent diffuser latéralement dans la membrane pour assurer des fonctions membranaires spécifiques.

Protéines membranaires

La plupart des membranes plasmiques sont constituées d'environ 50 % de lipides et 50 % de protéines (Figure 2-8). La portion carbohydratée des glycolipides et des glycoprotéines représente 5 à 10 % de la masse membranaire.

Selon le **modèle de structure membranaire de la mosaïque fluide**, les membranes sont des fluides en deux dimensions dans lesquels les protéines sont insérées dans les doubles couches lipidiques. Il est difficile pour les protéines membranaires et pour les phospholipides d'aller et venir entre les feuillets interne et externe de la membrane. Cependant, en raison de l'existence d'un environnement fluide, les protéines et les lipides sont capables de diffuser latéralement, dans le plan horizontal de la membrane.

Néanmoins, toutes les protéines ne peuvent pas diffuser librement ; la mobilité des protéines membranaires est limitée par leur association au cytosquelette.

Les restrictions de mobilité des protéines membranaires sont responsables de la nature polarisée des cellules épithéliales, divisées en deux domaines distincts, apical et latérobasal, qui diffèrent par leur composition protéique et par leur fonction. Les jonctions serrées ou *tight junctions* entre deux cellules adjacentes (décrites précédemment dans le Chapitre 1) ne servent pas seulement à assurer l'étanchéité entre cellules mais jouent également un rôle de barrières contre la diffusion de protéines et de lipides entre les **domaines apical** et **latérobasal**.

Il existe deux classes principales de protéines associées aux membranes : les **protéines membranaires périphériques** ou **extrinsèques** et les **protéines membranaires intrinsèques** ou **intégrales**.

Les protéines membranaires périphériques ne s'insèrent pas dans le milieu intérieur hydrophobe de la membrane mais lui sont en fait indirectement reliées par l'intermédiaire de liaisons ioniques entre protéines, détruites par des **solutions fortement concentrées en sels** ou par un **pH extrême**.

Une partie des protéines membranaires intrinsèques est insérée dans la double couche lipidique. Elles ne peuvent être détachées que par solubilisation utilisant des **détergents**. Les détergents sont des agents chimiques contenant à la fois des groupements hydrophobes et hydrophiles. Les **domaines hydrophobes** du détergent pénètrent dans les lipides membranaires et se lient à la portion hydrophobe de la protéine insérée dans la membrane. Les **domaines hydrophiles** se combinent avec la protéine, formant des complexes protéine-détergent hydrosolubles.

De nombreuses protéines intrinsèques sont des **protéines transmembranaires**, traversant la double couche lipidique de part en part, comportant des segments exposés des deux côtés de la membrane. Les protéines transmembranaires peuvent être mises en évidence par la technique de **cryo-fracture**.

Différence entre une surface et une face en cryo-fracture

La **technique de cryo-fracture** permet de visualiser les protéines intramembranaires en microscopie électronique. C'est cette technique qui permit, la première, de prouver la présence de protéines transmembranaires dans les membranes plasmiques et les cytomembranes.

Le schéma ci-dessous détaille la nomenclature utilisée pour définir les surfaces et les faces, sur des photographies électroniques de préparations de cryo-fracture.

Figure 2-9

Différence entre une surface et une face en cryo-fracture

Figure 2-10

Uniport
Un transporteur véhicule une seule molécule d'un côté à l'autre de la membrane.

Symport
Un co-transporteur véhicule deux molécules, simultanément ou l'une après l'autre, dans la **même direction.**

Antiport
Un co-transporteur véhicule deux molécules, simultanément ou l'une après l'autre, dans des **directions opposées.**

Il est important de faire la différence entre une **surface** et une **face** (Figure 2-9) : une surface est un constituant physiologique réel d'une membrane. Une face est créée artificiellement par cryo-fracture de la membrane à travers son cœur hydrophobe.

La **surface** de la membrane plasmique en contact avec le **milieu extracellulaire** est désignée par les lettres **SE**, pour **surface extracellulaire**. La **surface** de la membrane plasmique exposée au **cytoplasme** (également appelé protoplasme) est désignée par les lettres **SP** pour **surface protoplasmique**.

La face du feuillet membranaire la plus proche du **milieu extracellulaire** (le feuillet exocytoplasmique du schéma) est désignée par les lettres **FE** pour **face extracellulaire**. De même, la face du feuillet la plus proche du **milieu intracellulaire** (le feuillet protoplasmique du schéma) est désignée par les lettres **FP** pour **face protoplasmique**.

Maintenant que vous avez compris ce qu'une surface et une face représentaient, rappelez-vous que les **faces** sont chimiquement **hydrophobes** et que les **surfaces** sont chimiquement **hydrophiles**. Un dernier point : vous remarquerez que la protéine transmembranaire reste attachée au feuillet protoplasmique, laissant une **encoche** complémentaire dans le feuillet exocytoplasmique opposé. Pourquoi ? Les composants du cytosquelette peuvent se fixer directement ou indirectement à l'extrémité de la protéine exposée au cytoplasme et ne la laissent pas se détacher.

Environnement interne de la cellule

La plupart des molécules biologiques ne peuvent diffuser à travers la double couche de phospholipides. Des protéines de transport spécifiques, appelées **protéines porteuses** et **protéines-canaux** (canaux protéiques), régulent le passage sélectif de molécules à travers la membrane, permettant ainsi à la cellule de contrôler sa composition interne.

Des molécules (comme l'**oxygène** et le **dioxyde de carbone**) peuvent traverser la membrane plasmique en abaissant leur gradient de concentration par dissolution première dans la double couche phospholipidique puis dans l'environnement aqueux de la face cytosolique ou extracellulaire de la membrane. Ce mécanisme, appelé **diffusion passive**, ne fait pas intervenir de protéines membranaires. Les substances lipidiques peuvent également traverser la double couche.

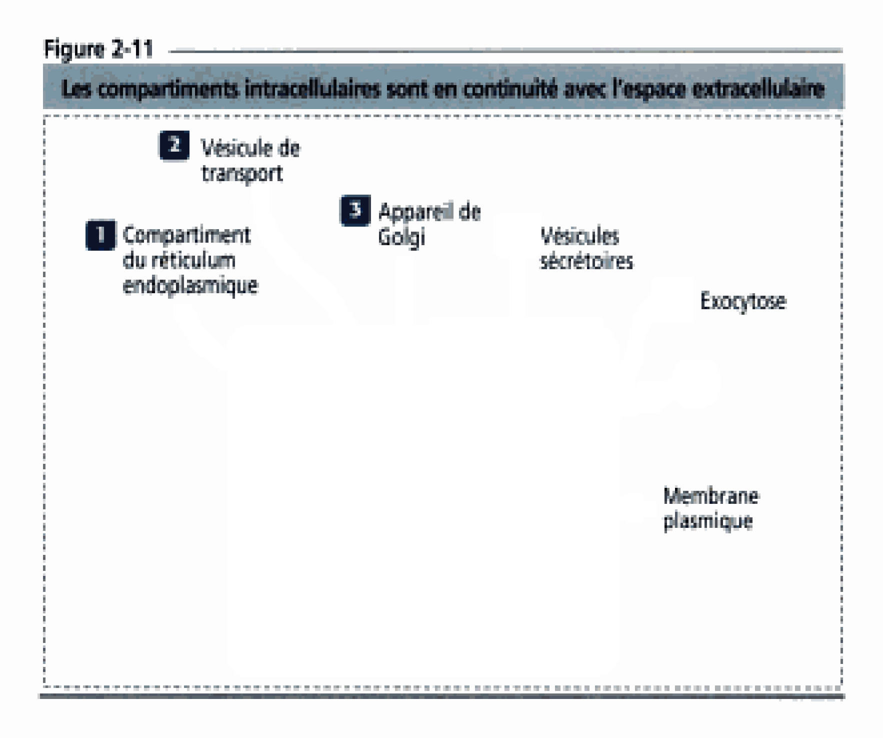
D'autres molécules biologiques (comme le **glucose**, les **molécules chargées électriquement** et les **ions de petite taille** — H^+, Na^+, K^+ et Cl^-) sont incapables de se dissoudre dans le milieu hydrophobe de la double couche de phospholipides. Ils ont besoin de l'aide de **protéines de transport** spécifiques (Figure 2-10) et de **canaux protéiques** qui facilitent la diffusion de la plupart des molécules biologiques.

Comme la diffusion passive, la **diffusion facilitée** de molécules biologiques **est déterminée par des gradients de concentration et électriques à travers la membrane.** Néanmoins, la diffusion facilitée nécessite :

1. Des **protéines porteuses**, qui peuvent se lier à des molécules spécifiques pour les transporter, ou
2. Des **protéines-canaux**, formant des passages à travers la membrane.

Figure 2-11

Les compartiments intracellulaires sont en continuité avec l'espace extracellulaire



Les protéines porteuses transportent les sucres, les acides aminés et les nucléosides. Les protéines-canaux sont des canaux ioniques impliqués dans le transport rapide des ions (transport plus rapide que par les protéines porteuses), sont **très sélectives en ce qui concerne la taille moléculaire et la charge électrique**, et **ne sont pas ouvertes en permanence.**

Certains canaux s'ouvrent en réponse à la fixation d'une molécule-signal et sont appelés **canaux ligand-dépendants**. D'autres canaux s'ouvrent en réponse à des modifications du potentiel électrique à travers la membrane et sont appelés **canaux voltage-dépendants**.

En général, le réticulum endoplasmique est formé par un réseau interconnecté de canaux limités par une membrane à l'intérieur du cytoplasme, faisant partie du **système des cytomembranes** mais distinct de la **membrane plasmique**.

Le système du réticulum endoplasmique, défini structurellement par des **citernes** (sacs aplatis), des **tubules** et des **vésicules**, divise le cytoplasme en deux compartiments :

1. Le **compartiment luminal** ou **endoplasmique**.
2. Le **compartiment cytoplasmique** ou **cytosolique**.

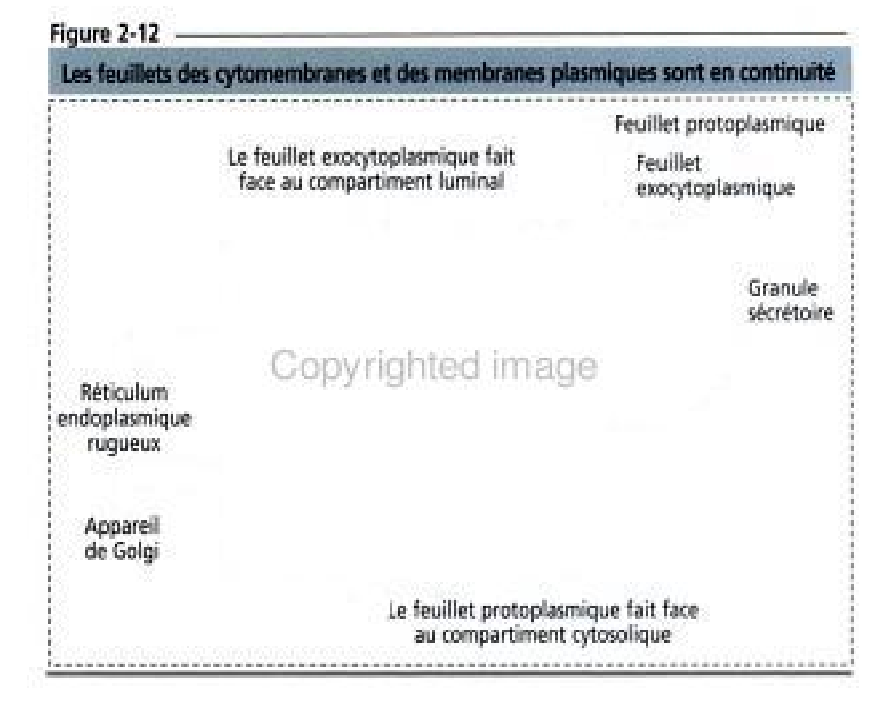
Les produits libérés dans le compartiment luminal du réticulum endoplasmique rugueux sont transportés vers l'appareil de Golgi par une vésicule de transport et éventuellement vers l'extérieur de la cellule par exocytose. On peut visualiser virtuellement une séquence au cours de laquelle toutes les lumières du système de cytomembranes seraient interconnectées simultanément ; ceci permet de comprendre que **le compartiment luminal d'une cellule sécrétoire est en continuité avec l'extérieur de la cellule** (Figure 2-11). L'espace environnant est le compartiment cytosolique qui contient des protéines solubles, des constituants du cytosquelette et des organites.

À présent, imaginons que nous pouvons voir que la membrane de chaque composant du système de cytomembranes est constituée de deux feuillets (Figure 2-12), le **feuillet exocytoplasmique** (faisant face à l'espace extracellulaire) et le **feuillet protoplasmique** (faisant face au compartiment cytosolique). Imaginons également que ces deux feuillets forment un continuum. Au cours du processus de cryofracture, le couteau coupe la membrane comme s'il sautait d'un plan de fracture à l'autre à travers le cœur hydrophobe et fend la membrane en deux feuillets. La section du couteau ne peut pas intéresser une seule membrane puisque les organites entourés d'une cytomembrane occupent des niveaux différents et ont une orientation aléatoire à l'intérieur de la cellule.

Cette répartition aléatoire est visible lorsque l'on examine une réplique. La réplique résulte de l'évaporation d'une très fine couche d'un métal lourd (en général le platine avec une épaisseur de 1,0 à 1,5 nm) orientée à 45° pour produire un effet d'ombre contrasté.

Figure 2-12

Les feuillets des cytomembranes et des membranes plasmiques sont en continuité



La réplique de platine est ensuite détachée de l'échantillon réel en la faisant flotter à la surface de l'eau, montée sur une grille métallique et observée au microscope électronique.

Il faut garder en mémoire que l'échantillon peut contenir une combinaison de feuillets exocytoplasmiques et protoplasmiques qui, à leur tour, peuvent exposer des faces et des surfaces. Rappelez-vous que les protéines membranaires tendent à rester associées au feuillet cytoplasmique (protoplasmique) et apparaissent sous forme de particules sur la FP (face protoplasmique). Un puits complémentaire peu profond est observé sur la FE (face exocytoplasmique).

Le réticulum endoplasmique

Le **réticulum endoplasmique rugueux** est visible au microscope optique sous forme d'une structure cytoplasmique basophile diffuse appelée **ergastoplasme**.

Le réticulum endoplasmique rugueux intervient dans la synthèse des protéines, exécutée par les **ribosomes** qui lui sont attachés (Figure 2-13), et dans l'addition d'oligosaccharides à de nombreuses protéines. La plupart des protéines quittent le réticulum endoplasmique rugueux dans des vésicules transportées vers la portion cis de l'appareil de Golgi (voir Figures 2-16 et 2-17). D'autres protéines sont retenues par le réticulum endoplasmique rugueux pour participer aux étapes initiales de la synthèse protéique (voir Figure 2-15). Les protéines retenues contiennent la séquence cible Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL) à leur extrémité C-terminale. Les protéines transportées vers l'appareil de Golgi sont dépourvues de séquence KDEL.

Le **réticulum endoplasmique lisse** ne contient pas de ribosomes et est habituellement situé près de dépôts de glycogène et de lipides intracytoplasmiques. Le réticulum endoplasmique lisse joue un rôle important dans les **réactions de détoxication** nécessaires à la transformation de substances nocives liposolubles ou insolubles dans l'eau en composés hydrosolubles plus adaptés à une élimination rénale.

Le réticulum endoplasmique rugueux et la synthèse et le tri des protéines

Le rôle du réticulum endoplasmique dans la synthèse et le tri des protéines fut mis en évidence en incubant des cellules acineuses pancréatiques dans un milieu contenant des acides aminés radiomarqués et en repérant les protéines radioactives par autoradiographie. Au cours du processus de sécrétion, les protéines sécrétées traversent différents compartiments : le réticulum endoplasmique rugueux, l'appareil de Golgi, puis les vésicules sécrétoires et enfin l'espace extracellulaire ou lumière (Figure 2-14).

zymogène 3, enfin près de la membrane plasmique et de l'espace extracellulaire 4.

Cellules acineuses pancréatiques (microscopie électronique)

Les ribosomes s'attachent au réticulum endoplasmique sous la direction d'une séquence d'acides aminés de la chaîne polypeptidique en cours de synthèse. Les ribosomes qui synthétisent les protéines destinées à la sécrétion sont dirigés vers le réticulum endoplasmique par une séquence signal située à l'extrémité en croissance de la chaîne polypeptidique. Le mécanisme par lequel les protéines sécrétoires sont dirigées vers le réticulum endoplasmique repose sur l'**hypothèse du peptide-signal** émise par David Sabatini et Günter Blobel en 1971 (Figure 2-15).

L'appareil de Golgi et les voies de triage des protéines

L'appareil de Golgi est un organite intracellulaire particulièrement développé dans les cellules sécrétoires. Sa principale fonction est d'**ajouter des oligosaccharides aux protéines et aux lipides**.

(*N.D.T.* : L'appareil de Golgi, constitué d'un empilement de saccules, de tubules et de vésicules, possède une face située près du réticulum endoplasmique, appelée **face cis**). Du côté opposé, on trouve une **face trans** ou **face de sortie**, appelée **réseau trans-golgien**, donnant naissance à des vésicules qui quittent l'empilement sacculaire pour des destinations variées. Un **compartiment intermédiaire** de saccules sépare les compartiments **cis** et **trans** (Figure 2-16 et 2-17).

Les différences fonctionnelles entre les compartiments cis, médian et trans de l'appareil de Golgi se caractérisent par la présence de **glycosyltransférases** spécifiques dans chacun des trois compartiments. Les glycosyltransférases sont des enzymes qui transfèrent des sucres vers les portions terminales des chaînes oligosaccharidiques des glycoprotéines et des glycolipides.

Les glycosyltransférases peuvent être mises en évidence par des **réactions cytochimiques**, en apportant le substrat d'une enzyme qui donne naissance à un produit visible après activité de cette enzyme, ou par **immunocytochimie**, en utilisant des anticorps spécifiques.

Le cheminement de la glycosylation peut être dessiné par **autoradiographie en microscopie électronique** à l'aide de [^{3}H]**fucose**, hydrate de carbone présent uniquement dans la portion terminale de la chaîne d'oligosaccharide.

Les protéines sécrétoires peuvent être libérées par la cellule (**exocytose**) selon deux mécanismes :

1. **Exocytose continue.**
2. **Exocytose sélective des granules sécrétoires stockés.**

L'exocytose continue ne requiert pas de signal déclenchant (par exemple, la sécrétion d'immunoglobulines par les plasmocytes). Ce mécanisme est appelé **sécrétion continue constitutive**. Dans le second mécanisme, l'exocytose sélective, les produits cellulaires sont libérés sous le contrôle d'un signal chimique ou électrique (par exemple, la sécré-

tion d'hormones par les cellules de l'antéhypophyse). Ce mécanisme est appelé **sécrétion discontinue contrôlée.**

Tous les produits cellulaires ne sont pas libérés par exocytose. Certains produits restent à l'intérieur de la cellule après avoir été « triées » au niveau de l'appareil de Golgi.

Figure 2-17

En microscopie électronique, l'**appareil de Golgi** se présente sous forme d'une série de saccules incurvés et aplatis, empilés les uns sur les autres. Les extrémités des saccules sont dilatées et peuvent former des vésicules sphériques. Les saccules et les vésicules contiennent des protéines en cours de glycosylation destinées à la voie sécrétoire ou à la voie lysosomale.

L'appareil de Golgi est constitué de trois compartiments fonctionnellement distincts : 1. Le **Golgi cis** est le site d'entrée des produits dérivés du réticulum endoplasmique. 2. Le **Golgi médian** (formé par un empilement de saccules) est le site de la plupart des glycosylations. 3. Le **Golgi trans** est le site de distribution ou de tri des produits pour le transport les lysosomes ou la sécrétion (exocytose).

Les **hydrolases lysosomales** sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique rugueux, transportées vers le Golgi cis et enfin orientées vers les **lysosomes**. Ce mécanisme de sélection implique deux étapes importantes (Figure 2-18) :

Figure 2-18

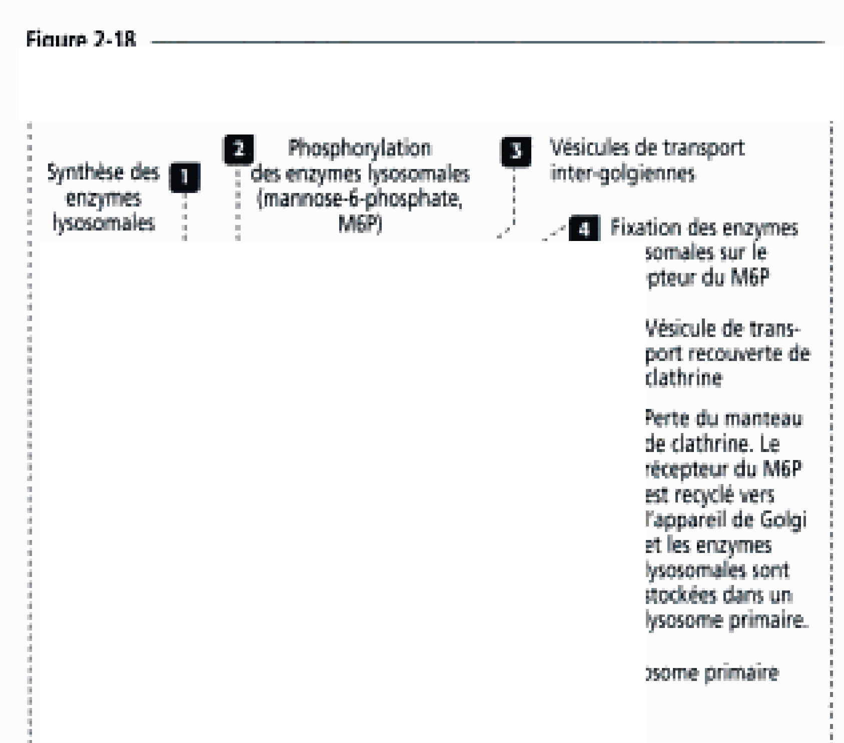
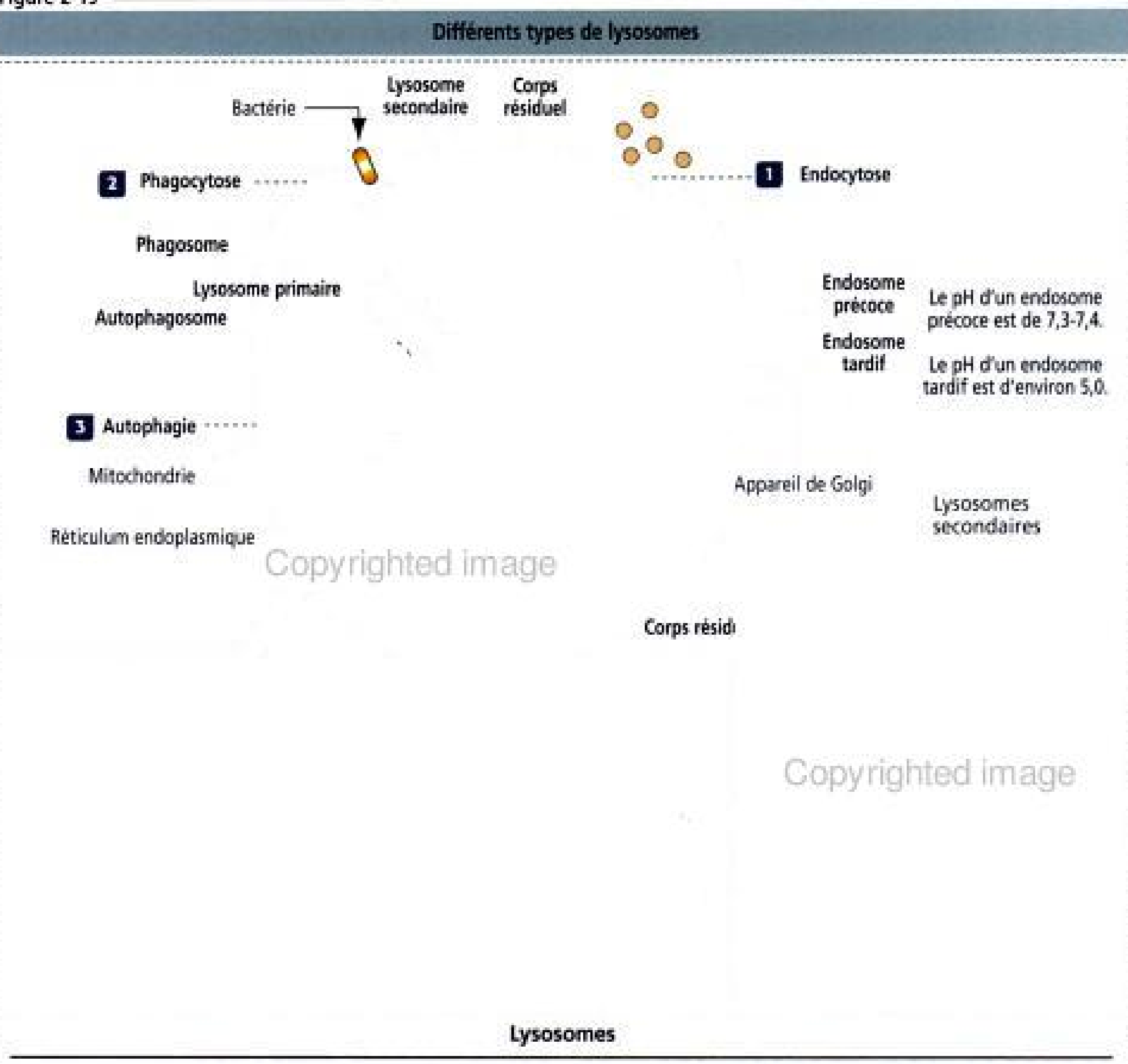


Figure 2-19

Différents types de lysosomes

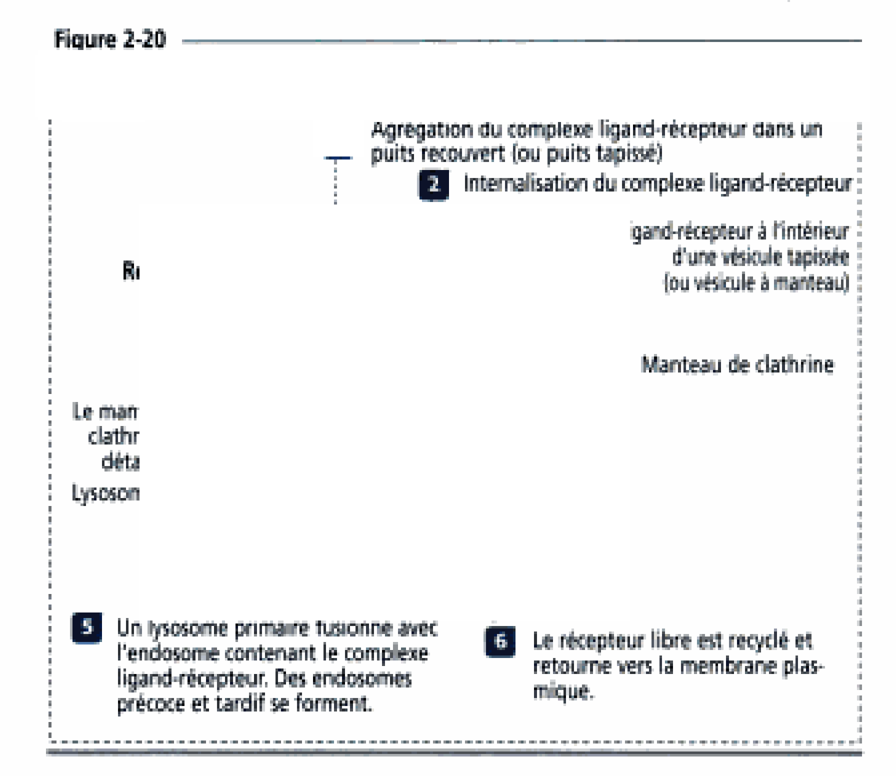


Lysosomes

Les **lysosomes** sont des organites qui contiennent près de 40 types d'enzymes hydrolytiques actives dans un environnement acide (~ pH 5,0). Leur rôle est de dégrader des protéines, des acides nucléiques, des oligosaccharides et des phospholipides.
La membrane qui les limite a trois caractéristiques :
1. Elle sépare les enzymes hydrolytiques du cytosol.
2. Elle héberge des protéines de transport (**glycoprotéines lysosomales A et B**) qui transloquent des produits dégradés du lysosome vers le cytosol (acides aminés, sucres et nucléotides).
3. Elle contient une **pompe à protons ATP-dépendante** qui maintient l'acidité du milieu intralysosomal.

Il existe **trois voies principales de dégradation intracellulaire de substances.** Les **particules extracellulaires** peuvent être captées par **phagocytose** ou **endocytose. Les composants intracellulaires vieillis sont dégradés par autophagie.**
1 Endocytose : Le matériel absorbé par endocytose est pris en charge par un endosome précoce puis par un endosome tardif. La membrane d'un endosome tardif contient la pompe à proton, contrairement à l'endosome précoce. Un lysosome primaire fusionne avec l'endosome tardif pour déclencher son action catalytique. L'endocytose est caractéristique de l'endocytose induite par un récepteur des hormones polypeptidiques et des facteurs de croissance.
2 Phagocytose : Le matériel phagocyté est enfermé dans un phagosome qui fusionne ensuite avec un lysosome. On observe de nombreux phagosomes dans les macrophages.
3 Autophagie : L'autophagie commence au niveau du réticulum endoplasmique qui englobe un composant cellulaire vieilli pour former un autophagosome ; dans un deuxième temps, l'autophagosome fusionne avec un lysosome et son contenu est digéré. L'autophagie joue un rôle significatif dans le remodelage des tissus au cours de la différenciation. Un **corps résiduel** est une structure contenant du matériel partiellement digéré.

Figure 2-20



1. L'insertion de **mannose-6-phosphate** (M6P) dans les oligosaccharides attachés aux glycoprotéines destinées aux lysosomes.

2. La présence d'une **protéine transmembranaire récepteur du M6P** dans la vésicule de transport.

Par ce mécanisme, les enzymes lysosomales contenant du M6P sont séparées des autres glycoprotéines dans des vésicules exprimant le récepteur du M6P. Après avoir été transportées par une vésicule de transport recouverte de clathrine, les enzymes lysosomales se dissocient du M6P et s'entourent d'une membrane pour former un **lysosome primaire**. Les membranes contenant du récepteur du M6P libre retournent vers l'appareil de Golgi pour y être **recyclées**.

Lysosomes

Il existe deux types de lysosomes : les **lysosomes primaires** (Figure 2-19), définis comme le site de stockage primaire des hydrolases lysosomales, et les **lysosomes secondaires**, considérés comme des lysosomes impliqués dans un processus catalytique.

La membrane plasmique peut internaliser des particules et des fluides extracellulaires grâce à des vésicules résultant de l'invagination de la membrane par un processus appelé **endocytose**. Le processus inverse, appelé **exocytose**, correspond au transport vers le milieu extérieur de produits transformés ou synthétisés par la cellule.

L'endocytose fait intervenir deux principaux types de vésicules :

1. Des **vésicules de phagocytose indépendantes de la clathrine**, utilisées pour l'internalisation de particules (par exemples, des virus ou des bactéries).

2. Des **vésicules recouvertes de clathrine**, pour absorber de petites macromolécules.

L'internalisation de fluides, appelée **pinocytose**, fait intervenir des vésicules appelées **cavéoles** recouvertes d'une protéine appelée **cavéoline**.

L'endocytose a deux rôles importants :

1. **Faire rentrer du matériel dans la cellule.**
2. **Recycler la membrane plasmique.**

Endocytose médiée par un récepteur : la capture du cholestérol

L'internalisation d'un **ligand** (comme le LDL (*low-density lipoprotein*)-cholestérol, la transferrine, les hormones polypeptidiques ou les facteurs de croissance) par une cellule

requiert la présence d'un **récepteur membranaire** spécifique (Figure 2-20).

Le **complexe récepteur-ligand** est internalisé selon un processus appelé **endocytose médiée par un récepteur**. Ce processus implique l'accumulation d'une protéine, la **clathrine**, sur la face cytoplasmique de la membrane plasmique qui forme un cratère appelé **puits recouvert** ou **puits tapissé**. Le rôle de la clathrine est de concentrer les complexes récepteur-ligand dans une zone restreinte de la membrane plasmique. Les récepteurs unis à leurs ligands se déplacent par diffusion latérale dans le plan de la bicouche lipidique. Le puits recouvert s'invagine pour former une **vésicule tapissée** ou **vésicule à manteau** qui se détache de la membrane plasmique pour transporter le complexe récepteur-ligand vers une voie de transport intracellulaire spécifique, représentée habituellement par un endosome.

Le LDL transporte environ 75 % du cholestérol et circule dans le sang pendant 2 à 3 jours. Près de 70 % du LDL est extrait du sang par des cellules contenant des récepteurs du LDL ; le reste est éliminé du sang par une voie d'épuration dont le mécanisme est indépendant des récepteurs.

Après internalisation, le manteau de clathrine de la vésicule tapissée est éliminé et la vésicule « nue » fusionne avec une vésicule de plus grande taille, l'endosome, dont le pH interne est bas. Dans cet environnement acide, le LDL se détache du récepteur avant d'être relargué dans un **lysosome primaire** qui se transforme en **lysosome secondaire**.

Le récepteur du LDL est recyclé vers la membrane plasmique, la particule de LDL est dégradée par les enzymes lysosomales et le cholestérol libre est libéré dans le cytosol. **Le cholestérol est nécessaire à la synthèse des hormones stéroïdes**, à la **production d'acides biliaires** dans les hépatocytes et à la **synthèse des membranes cellulaires.**

Figure 2-22

Transport vésiculaire : clathrine et protéines de manteau (COP I et COP II)

Des protéines proches des protéines Ras (appelée **protéines Rab**) sont également impliquées dans le transport vésiculaire.

familiale :

familiale se caractérise par une élévation du
le transport du cholestérol majoritaire du

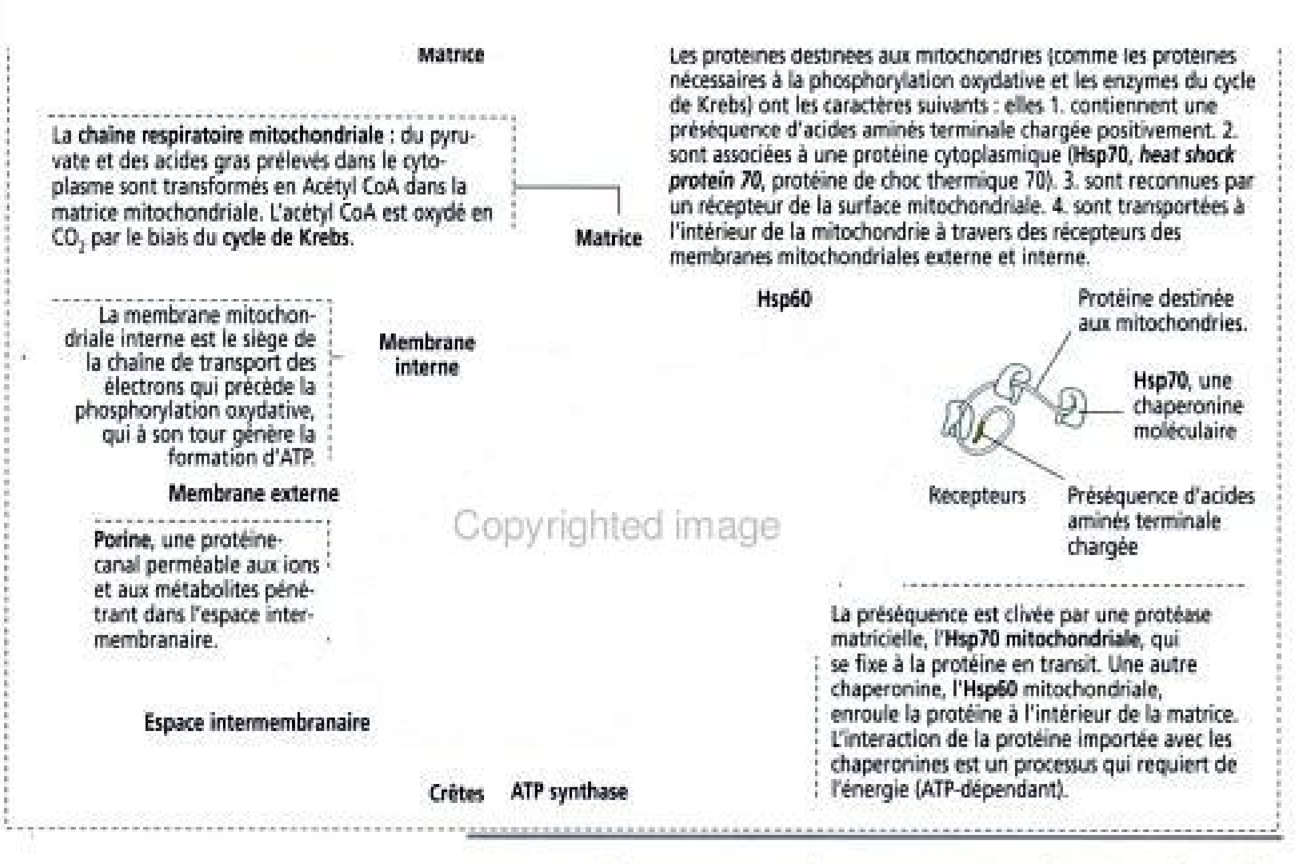
gène codant pour le récepteur du
…imentaire par la plupart des cellules.
entraînent la formation de **plaques**
coronariens, cause habituelle d'**infarctus du**

familiale ont trois types de récepteurs
défectueux :

1. Des récepteurs du LDL incapables de fixer le LDL-cholestérol.
2. Des récepteurs du LDL qui fixent le LDL-cholestérol mais avec une capacité réduite.
3. Des récepteurs du LDL qui fixent le LDL-cholestérol normalement mais qui sont incapables de l'internaliser.

Les **troubles** ou **maladies du stockage lysosomal** (ou **maladies de surcharge**) sont provoquées par l'accumulation progressive de composants des membranes cellul… l'intérieur des cellules du fait d'un déficit héréditaire en enzymes nécessaires à l'…

Figure 2-24



un récepteur, faisant intervenir un bourgeonnement interne de puits et de vésicules recouverts de clathrine.

Le mécanisme du transport vésiculaire fait intervenir deux types de vésicules à manteau (Figure 2-22) :

1. Des **vésicules recouvertes de clathrine**, transportant des produits de l'appareil de Golgi aux lysosomes, et des vésicules d'endocytose transportant des produits venus de l'extérieur de la cellule vers les lysosomes (par exemple, le cholestérol).

2. Des **vésicules à manteau de type COP** (pour *coat protein*), transportant des produits entre les saccules golgiens (**vésicules à manteau de type COP I**) et entre le réti-

culum endoplasmique et l'appareil de Golgi (**vésicules à manteau de type COP II**).

Les **adaptines** contrôlent la fixation de clathrine sur la membrane vésiculaire et sélectionnent les molécules spécifiques qui seront piégées dans une vésicule. Par exemple, une adaptine se fixe à la face cytosolique du récepteur du M6P pour guider les enzymes lysosomales vers des vésicules recouvertes de clathrine pour la voie lysosomale.

Une protéine liée au guanosine triphosphate (GTP) appelée **ARF** (pour *adenosine diphosphate [ADP]- ribosylation factor*) est nécessaire à la réunion de molécules de type COP I et COP II pour former un manteau de nature protéique appelé **coatomère**, sur la face cytosolique d'une vésicule de transport. Lorsque le GTP est transformé par hydrolyse en guanosine diphophate (GDP), le coatomère se dissocie de la vésicule juste avant que cette dernière ne fusionne avec une membrane cible. L'ARF se rapproche des **protéines Ras**, groupe d'oncogènes protéiques également régulés par la fixation alternée de GTP et de GDP (voir la voie de la MAP kinase dans le Chapitre 3).

Fusion d'une vésicule avec une membrane cible

La fusion d'une vésicule de transport avec une membrane cible (Figure 2-23) se fait en deux étapes :

1. **Reconnaissance de la membrane-cible spécifique** (par exemple, une vésicule transportant des enzymes lysosomales fusionne avec la membrane d'un lysosome).
2. **Fusion de la vésicule et de la membrane-cible** pour libérer le produit transporté.

La fusion de la vésicule est contrôlée par l'interaction de deux types de protéines cytosoliques : le **NSF** (pour *N-ethylmaleimide-sensitive-factor*) et les **SNAPs** (pour *soluble NSF attachment protein*).

Le NSF et les SNAPs se fixent sur des récepteurs membranaires spécifiques appelés **SNARE** (pour *SNAP receptors*). Les SNAREs sont présents au niveau des membranes de la vésicule (v-SNARE) et de la cible (t-SNARE, t pour *target*) et correspondent à des **protéines d'arrimage**. Une fois l'arrimage effectué, le complexe SNARE recrute le NSF et les SNAPs pour réaliser la fusion des membranes de la vésicule et de la cible.

Mitochondries

La mitochondrie (Gr. *mito*, filament ; *chondrion*, granule) est un organite hautement compartimenté. Elle est constituée de deux membranes externe et interne séparées par un espace intermembranaire (Figure 2-24). La membrane interne forme des replis déterminant des compartiments ou crêtes. Les crêtes se projettent dans la matrice mitochondriale.

La **membrane mitochondriale externe** contient de la **porine**, une protéine-canal membranaire permettant la libre diffusion d'ions et de métabolites dans l'espace intermembranaire.

Figure 2-25

ATP synthase

L'ATP synthase est un complexe enzymatique qui produit de l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique. Il est présent sur la membrane mitochondriale interne et les crêtes. La **partie F0** forme un canal par lequel les protons traversent la membrane. La **partie F1** utilise l'énergie libre fournie par le mouvement des ions H^+ de l'espace intermembranaire vers la matrice, pour catalyser la synthèse d'ATP. Un gradient électrochimique de protons s'établit lorsque les ions H^+ regagnent l'espace intermembranaire.

H^+

La **phosphorylation oxydative** est le processus par lequel l'oxydation enzymatique de métabolites cellulaires est convertie en ATP (énergie). Ce processus fait intervenir plusieurs acteurs :

1. Des électrons générés par des réactions biochimiques.

2. Un **système de transport d'électrons** lié à la membrane qui produit l'énergie nécessaire au mouvement des ions H^+ dans l'espace intermembranaire.

3. **L'ATP synthase** qui utilise le gradient d'ions H^+ pour générer de l'ATP pendant le déplacement des ions H^+ de l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale.

La **membrane mitochondriale interne** contient de la **cardiolipine**, un phospholipide.

Les **crêtes** contiennent :

1. De l'**adénosine triphosphate (ATP) synthase.**
2. Des protéines de la **chaîne respiratoire de transfert d'électrons.**
3. Des **protéines de transport** qui régulent le flux de métabolites entre l'intérieur et l'extérieur de la matrice mitochondriale.

La **matrice** occupe l'espace situé entre la membrane mitochondriale interne et les crêtes. Dans la matrice, les enzymes métabolisent du **pyruvate**, des **acides aminés** et des **acides gras** pour produire de **l'acétyl coenzyme A (CoA)**. L'acétyl CoA est oxydé dans le **cycle de l'acide citrique (de Krebs)** pour produire du **dioxyde de carbone** et du **nicotinamide adénine dinucléotide réduit** (NADH). Le NADH est oxydé pour produire des électrons permettant le déroulement de la chaîne respiratoire.

De très nombreuses copies d'ADN circulaire mitochondrial, d'ARN de transfert et de ribosomes sont présentes dans la matrice. Bien que la plupart des protéines mitochondriales soient codées par des gènes du noyau de la cellule, certaines le sont à partir de l'ADN mitochondrial et des mutations de cet ADN peuvent entraîner de graves anomalies. L'ADN mitochondrial code pour 13 polypeptides correspondant aux sous-unités des protéines impliquées dans la phosphorylation oxydative.

Les protéines enzymatiques transportées vers la matrice doivent traverser les membranes mitochondriales externe et interne. Des **signaux polypeptidiques cibles** et des **chaperonines (Hsp60 et Hsp70**, ou molécules chaperonnes) permettent aux protéines de gagner la matrice (voir Figure 2-24).

L'ATP synthase (Figure 2-25) synthétise de l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique (Pi) pour transporter les protons H^+ contre leur gradient de concentration

Figure 2-26

Le peroxysome

1 Les protéines destinées aux peroxysomes sont synthétisées par des ribosomes libres du cytosol puis transportées dans les peroxysomes. Des phospholipides et des protéines membranaires sont aussi importés du réticulum endoplasmiques vers les peroxysomes.



2 Les protéines destinées à l'intérieur du peroxysome sont caractérisées par des acides aminés signaux particuliers (principalement Ser-Lys-Leu à l'extrémité C-terminale). D'autres acides aminés signaux caractérisent les protéines destinées à la membrane du peroxysome. Les séquences d'acides aminés signaux ne sont pas coupées.

Monomère d'apo-catalase

Séquence signal de sélection peroxysomale

Récepteur de la séquence signal de sélection peroxysomale

Hème

Tétramère de catalase

Peroxysome

absence de transport des protéines enzymatiques (mais non des protéines membranaires) dans le peroxysome.

Les enzymes nouvellement synthétisées restent dans le cytosol et sont éventuellement dégradées. Les cellules des patients atteints du syndrome de Zellweger contiennent des **peroxysomes vides**.

La catalase, principale protéine du peroxysome, décompose H_2O_2 en
).

La catalase est un tétramère de molécules d'apocatalase assemblées à l'intérieur du peroxysome.

L'hème est ajoutée à chaque monomère pour l'empêcher de repartir vers le cytosol à travers la membrane peroxysomale.

Les peroxysomes sont abondants dans le foie (hépatocytes).

(de l'espace intermembranaire vers la matrice). L'ATP synthase est associée aux crêtes et est constituée de trois composants principaux :

1. **F1**, directement impliqué dans la synthèse de l'ATP.
2. **F0**.
3. Une **tige** reliant les protéines F0 et F1. Le complexe **F0** constitue le canal de transport d'H^+ de l'ATP synthase.

Application clinique : patrimoine mitochondrial

Les mitochondries sont transmises par la mère (héritage maternel). Les hommes comme les femmes peuvent être atteints de maladies des mitochondries, mais les hommes ne transmettent jamais l'anomalie. **Les hommes ne transmettent pas de mitochondries lors de la fécondation.**

L'**épilepsie myoclonique à fibres rouges déchiquetées** (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*, **MERRF**) se caractérise par une faiblesse musculaire généralisée, la perte de la coordination (**ataxie**) et des crises très fréquentes. Les complications majeures sont l'insuffisance respiratoire et cardiaque car les muscles respiratoires et le myocarde sont atteints.

Les préparations histologiques de biopsies musculaires de sujets atteints de MERRF montrent un matériel périphérique coloré en rouge correspondant à des **agrégats de mitochondries anormales** donnant une apparence désordonnée aux fibres musculaires striées. **La MERRF est due à une mutation ponctuelle d'un gène de l'ADN mitochondrial codant pour un ARNt de la lysine.** Un ARNt anormal provoque un défaut de synthèse de deux complexes de la chaîne de phosphorylation oxydative (complexes I et IV). Par conséquent, les neurones et les cellules musculaires, fortement dépendants de la phosphorylation oxydative mitochondriale, sont les plus affectés.

Trois maladies mitochondriales transmises par la mère affectent les hommes plus sévèrement que les femmes :

1. Près de 85 % des sujets atteints de **neuropathie optique héréditaire de Leber** (*Leber's hereditary optic neuropathy, LHON*) sont des hommes. La maladie reste localisée à l'œil. Les individus souffrent d'une soudaine perte de la vision dans la seconde ou la troisième décade de la vie.
2. **Syndrome « moelle-pancréas » de Pearson** (anémie et myopathie mitochondriale observées chez l'enfant).
3. **Stérilité masculine.** Presque toute l'énergie nécessaire à la mobilité des spermatozoïdes provient des mitochondries.

Peroxysomes

Les peroxysomes sont des structures limitées par une membrane (Figure 2-26). Ils sont assemblés à partir de protéines synthétisées sur des ribosomes libres puis importées dans les peroxysomes. Les peroxysomes contiennent environ 50 enzymes différentes. La **catalase**, principale enzyme peroxysomale, décompose le peroxyde d'hydrogène en eau ou est utilisée pour oxyder d'autres composants organiques (acide urique, acides aminés et acides gras). L'oxydation des acides gras par les mitochondries et les peroxysomes fournit l'énergie métabolique.

Les peroxysomes participent à la biosynthèse des lipides. Par exemple, le cholestérol et le dolichol sont synthétisés à la fois dans les peroxysomes et le réticulum endoplasmique. Dans le foie, les peroxysomes sont impliqués dans la synthèse des **acides biliaires** (dérivés du cholestérol).

Les peroxysomes contiennent des enzymes participant à la synthèse des **plasmalogènes**, phospholipides dans lesquels une des chaînes hydrocarbonées est liée au glycérol par une liaison éther (au lieu d'une liaison ester). Les plasmalogènes sont des constituants membranaires du cœur et du cerveau.

Application clinique : syndrome de Zellweger

Le **syndrome de Zellweger** (voir Figure 2-26) est une maladie létale survenant avant l'âge de 10 ans. De multiples enzymes peroxysomales ne parviennent pas à être importées dans les peroxysomes. L'anomalie primaire est la mutation d'un gène codant pour le récepteur des protéines enzymatiques destinées aux peroxysomes qui ne reconnaît pas le signal Ser-Lys-Leu à l'extrémité C-terminale de ces protéines.

3. CELLULAIRE

Les cellules d'autres cellules ou par elles-mêmes. Ce mécanisme, **cellulaire** (*N.D.T.* : ou communication cellulaire), permet une cellule à cellule et est nécessaire à la régulation et à l'intégration fonctionnelles d'organismes pluricellulaires. La discussion abordée dans ce chapitre apporte non seulement les bases permettant de comprendre le fonctionnement d'une cellule normale mais représente également une introduction à la compréhension des conséquences d'une signalisation cellulaire défectueuse en pathologie humaine.

Les **molécules de signalisation** (*N.D.T.* : ou molécules informatives) sont soit **sécrétées**, soit **exprimées à la surface d'une cellule.** Les molécules de signalisation peuvent se fixer sur des récepteurs de la surface d'une autre cellule ou de la cellule elle-même.

Différents types de molécules de signalisation transmettent l'information dans les organismes pluricellulaires et leurs mécanismes d'action sur leurs cellules cibles sont variés. Certaines molécules de signalisation peuvent agir à la surface de la cellule après fixation sur des récepteurs superficiels ; d'autres peuvent traverser la membrane plasmique et se fixer à des récepteurs intracellulaires du cytoplasme ou du noyau.

Lorsqu'une molécule de signalisation se fixe sur son récepteur, elle initie une cascade de réactions intracellulaires qui contrôlent des fonctions capitales telles que la **prolifération**, la **différenciation**, la **mobilité**, le **métabolisme** et le **maintien de l'intégrité de la cellule.** En raison de leur rôle majeur dans le contrôle de la croissance normale et de la différenciation cellulaires, les molécules de signalisation ont acquis un intérêt prépondérant dans la recherche en cancérologie.

Mécanismes de signalisation cellulaire

Il existe cinq principaux types de signalisation entre cellules (Figure 3-1) :

1. La **signalisation cellulaire endocrine** fait intervenir une molécule-signal, appelée **hormone**, sécrétée par une **cellule endocrine** et **transportée dans la circulation pour agir à distance sur des cellules-cibles.** Un exemple en est fourni par l'hormone stéroïde testostérone produite dans les testicules, qui stimule le développement et l'entretien de l'appareil reproducteur masculin.

2. La **signalisation cellulaire paracrine** repose sur une molécule-signal agissant **localement** pour réguler le maintien de l'intégrité d'une **cellule voisine**. Un exemple en est représenté par l'action des **neurotransmetteurs** produits par les cellules nerveuses et libérés au niveau d'une **synapse**. Lire aussi l'encadré.

3. La **signalisation cellulaire autocrine** est définie par des **cellules répondant à des molécules-signaux qu'elles produisent elles-mêmes**. La réponse des cellules du système immunitaire à des antigènes étrangers ou à des facteurs de croissance qui stimulent leurs propres prolifération et différenciation en est un exemple classique. Une signalisation autocrine anormale conduit à la croissance anarchique des cellules cancéreuses.

4. La **signalisation cellulaire par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur** est une forme particulière de signalisation paracrine.

5. La **signalisation cellulaire neuroendocrine** est une forme particulière de signalisation endocrine.

Mécanismes d'action des molécules de signalisation cellulaire

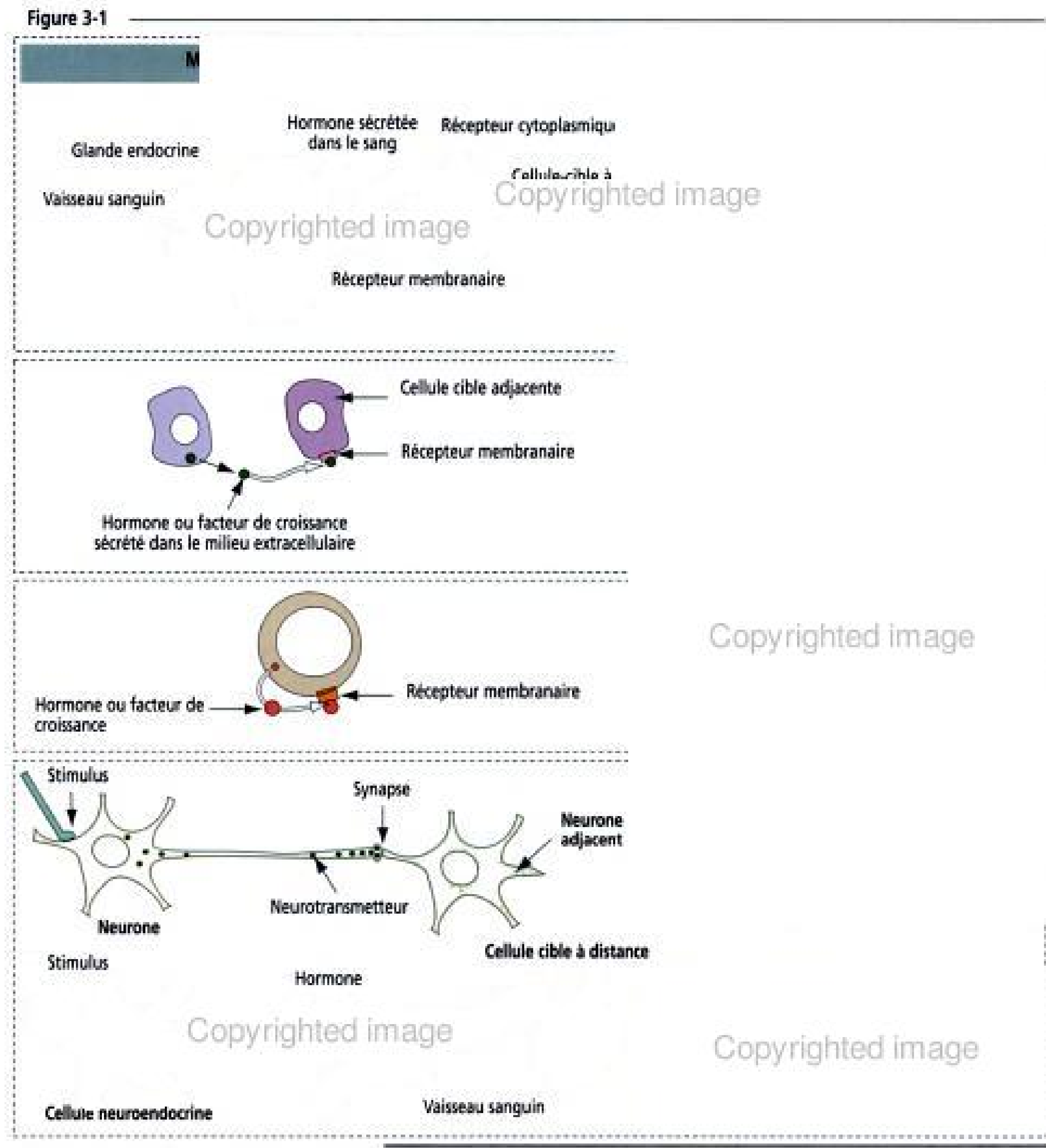
Les molécules de signalisation cellulaire exercent leur action après fixation sur des récepteurs exprimés par leurs cellules-cibles. Les cellules-cibles, à leur tour, peuvent réguler la libération de l'hormone qui les a stimulées par un mécanisme de **feed-back (rétro-contrôle) négatif** ou **positif** (Figure 3-2).

Les récepteurs cellulaires peuvent être exprimés à la **surface** des cellules-cibles. Certains récepteurs sont des **protéines intracellulaires** du **cytosol** ou du **noyau** des cellules-cibles. Les récepteurs intracellulaires requièrent la **diffusion des molécules de signalisation à travers la membrane plasmique** (Figure 3-3).

Les **hormones stéroïdes** appartiennent à cette classe de molécules-signaux. Les hormones stéroïdes sont synthétisées à partir du **cholestérol** et incluent la **testostérone**, les **œstrogènes**, la **progestérone** et les **corticostéroïdes**.

La testostérone, les œstrogènes et la progestérone sont des stéroïdes sexuels, et sont produits par les gonades.

Figure 3-1

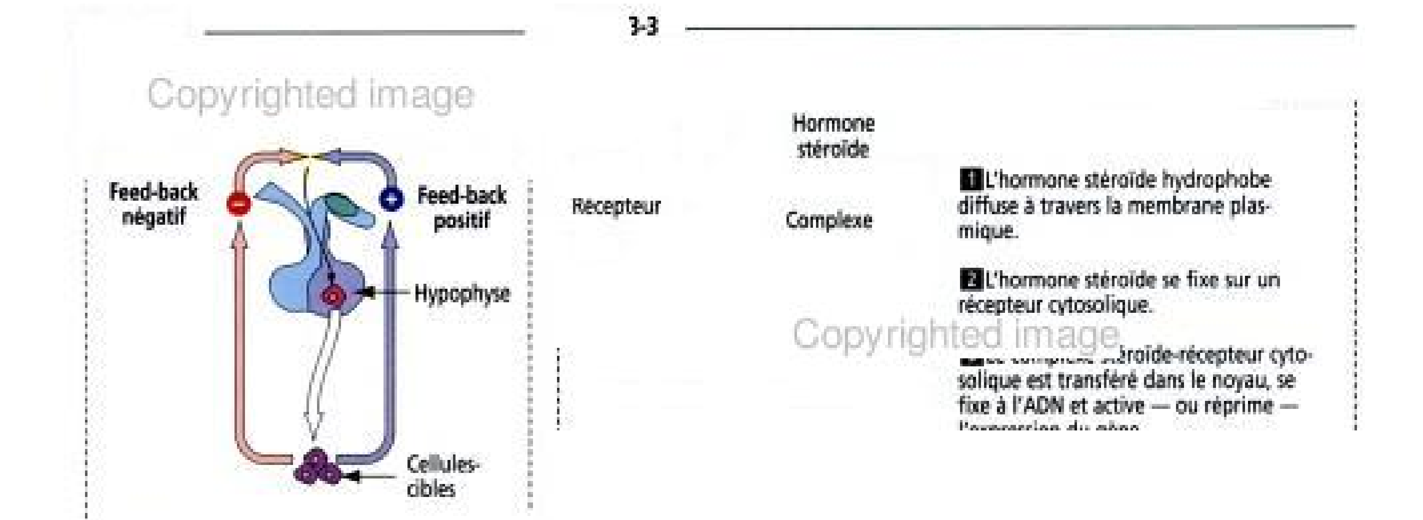


Les corticostéroïdes sont produits par le cortex de la glande surrénale et se répartissent en deux classes essentielles : les **glucocorticoïdes**, qui stimulent la production de glucose, et les **minéralocorticoïdes**, qui agissent sur le rein pour contrôler l'équilibre entre l'eau et le sodium.

Il existe trois molécules de signalisation structurellement et fonctionnellement distinctes des stéroïdes mais qui agissent sur des cellules-cibles par fixation sur des récepteurs intracellulaires après avoir pénétré dans la cellule par diffusion à travers la membrane plasmique. Il s'agit de l'**hormone thyroïdienne** (produite dans la thyroïde pour réguler le développement et le métabolisme), de la **vitamine** D_3 (qui contrôle le métabolisme du calcium et la croissance osseuse) et des **rétinoïdes** (synthétisés à partir de la vitamine A pour contrôler le développement).

Les récepteurs des hormones stéroïdes font partie de la **superfamille des récepteurs des stéroïdes**. Ils agissent comme des facteurs de transcription à travers leurs domaines

3-3



de liaison à l'ADN, qui ont pour fonction d'activer ou de réprimer la transcription. Les hormones stéroïdes et les molécules qui s'en rapprochent peuvent de ce fait réguler l'expression d'un gène.

Dans le **syndrome d'insensibilité aux androgènes** (encore appelé **syndrome du testicule féminisant** [Tfm]), il existe une mutation du gène exprimant le **récepteur de la testostérone,** de telle sorte que le récepteur ne peut fixer l'hormone rendant ainsi les cellules insensibles à l'hormone. Bien que génétiquement masculin, l'individu développe les caractères sexuels secondaires d'une femme. Nous reviendrons sur ce syndrome dans le chapitre consacré à l'appareil reproducteur masculin.

Oxyde nitrique

L'**oxyde nitrique** est une molécule-signal. C'est un gaz simple synthétisé à partir d'un acide aminé, l'**arginine**, par une enzyme appelée **oxyde nitrique synthase**. Elle agit comme une molécule de signalisation paracrine dans les systèmes nerveux, immunitaire et circulatoire. Comme les hormones stéroïdes, l'oxyde nitrique peut diffuser à travers la membrane plasmique de ses cellules-cibles. Mais contrairement aux hormones stéroïdes, l'oxyde nitrique ne se fixe pas sur un récepteur intracellulaire pour réguler la transcription. En réalité, il **régule l'activité d'enzymes intracellulaires cibles**.

L'oxyde nitrique possède les caractéristiques suivantes :

1. C'est une molécule instable à demi-vie limitée (secondes).
2. Il provoque des effets locaux.
3. Une fonction bien connue de l'oxyde nitrique est la **dilatation des vaisseaux sanguins**. Par exemple, la libération d'acétylcholine, un neurotransmetteur, par les terminaisons des cellules nerveuses dans la paroi musculaire du vaisseau sanguin stimule la libération d'oxyde nitrique par les cellules endothéliales.

L'oxyde nitrique augmente l'activité du second messager guanosine monophosphate cyclique (GMPc ; voir plus loin) dans les cellules musculaires lisses, provoquant un relâchement de la cellule musculaire et une dilatation du vaisseau sanguin. **La nitroglycérine, un agent pharmacologique utilisé dans le traitement de cardiopathies, est transformée en oxyde nitrique, qui augmente le débit sanguin cardiaque par dilatation des vaisseaux sanguins coronariens.**

Fixation des molécules de signalisation cellulaire sur des récepteurs de la surface cellulaire

Une grande variété de molécules-signaux se fixent sur des récepteurs de la surface cellulaire. On en reconnaît plusieurs groupes :

1. Les **peptides** : Ce groupe inclue des **hormones peptidiques** (insuline, glucagon et
; sécrétées par l'hypophyse), des **neuropeptides** sécrétés par les neurones (**enké-**
et **endorphines**, qui atténuent les réponses douloureuses dans le système
entral), et des **facteurs de croissance** qui contrôlent la croissance et la différen-
llulaires (**facteur de croissance nerveux**, ***nerve growth factor***, NGF ; **facteur de**
: épidermique, ***epidermal growth factor***, EGF ; **facteur de croissance d'origine**
ire, ***platelet-derived growth factor***, PDGF, et **cytokines**).
GF est un membre de la famille des peptides appelés **neurotrophines** qui régu-
reloppement et la viabilité des neurones. L'EGF stimule la prolifération cellu-
ue un rôle essentiel au cours du développement embryonnaire et chez l'adulte.
' est stocké dans les plaquettes sanguines et libéré au cours de la formation du

neurotransmetteurs : Ces molécules de signalisation cellulaire sont libérées
eurones et agissent sur des récepteurs cellulaires de surface présents sur les
et d'autres types de cellules-cibles (comme les cellules musculaires). Ce groupe
cétylcholine, la **dopamine**, l'**adrénaline** (épinéphrine), la **sérotonine**, l'**hista-mine**, le **glutamate** et l'**acide γ-aminobutyrique** (GABA). La libération des neurotransmetteurs par les neurones est déclenchée par un **potentiel d'action**. Les neurotransmetteurs libérés diffusent à travers la **fente synaptique** et se fixent sur des récepteurs de surface des cellules-cibles.

Tous les neurotransmetteurs **n'ont pas le même mécanisme d'action**. Par exemple, l'**acétylcholine est un canal ionique ligand-dépendant**. Elle induit un changement de conformation des canaux ioniques pour contrôler le flux des ions à travers la membrane plasmique des cellules-cibles.

Comme nous le verrons bientôt, les récepteurs des neurotransmetteurs peuvent être associés à des protéines G, une classe de molécules de signalisation reliant des récepteurs cellulaires de surface à des réponses intracellulaires.

Certains neurotransmetteurs ont une **double fonction**. Par exemple, l'adrénaline (produite par la médullo-surrénale) peut agir comme un neurotransmetteur mais aussi comme une hormone pour induire la dégradation du glycogène dans les cellules musculaires.

3. Les **eicosanoïdes** et les **leucotriènes** : Ce sont des molécules de signalisation cellulaire contenant des lipides qui, **contrairement aux stéroïdes, se fixent sur des récepteurs cellulaires de surface**.

3-4

Les **prostaglandines**, la **prostacycline**, les **thromboxanes** et les **leucotriènes** font partie de ce groupe de molécules. Ils stimulent l'agrégation des plaquettes, les réponses inflammatoires et la contraction musculaire lisse.

Les eicosanoïdes sont synthétisés à partir d'**acide arachidonique**. Au cours de la synthèse des prostaglandines, l'acide arachidonique est converti en **prostaglandine H_2** par une enzyme, la prostaglandine-synthase. Cette enzyme est inhibée par l'**aspirine** et par les **anti-inflammatoires. L'inhibition de la prostaglandine-synthase par l'aspirine diminue la douleur, l'inflammation, l'agrégation plaquettaire et la formation du caillot sanguin** (prévention des thromboses).

faisant intervenir

cellulaire se fixe sur un récepteur spécifique, elle
active une **en aval du récepteur**. Plusieurs molécules associées aux récepteurs ont été identifiées.

1. **Récepteurs couplés à la protéine G** (groupe de protéines liées au guanine nucléotide) : des membres de la grande famille des **protéines G** (plus de 1 000 protéines) sont présents au niveau du feuillet interne de la membrane plasmique (Figure 3-4).

Lorsqu'une molécule-signal ou **ligand** se fixe sur la portion extracellulaire d'un récepteur de surface, la portion cytosolique du récepteur subit un changement conformationnel permettant sa fixation à une protéine G. Ce contact active la protéine G qui se dissocie alors du récepteur et envoie un signal intracellulaire vers une enzyme ou un canal ionique. Nous reviendrons sur la protéine G lorsque nous parlerons de la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

2. **Récepteurs à activité tyrosine-kinase** (Figure 3-5) : ces récepteurs de surface sont eux-mêmes des enzymes qui phosphorylent des protéines-substrats sur des résidus **tyrosine**. L'EGF, le NGF, le **PDGF**, l'**insuline** et plusieurs **facteurs de croissance** ont des récepteurs à activité tyrosine-kinase. La plupart des récepteurs de type tyrosine-kinase sont des peptides simples, bien que le récepteur de l'insuline et d'autres facteurs de croissance soit constitué d'une paire de chaînes polypeptidiques.

La fixation d'un ligand (un facteur de croissance) au domaine extracellulaire de ces récepteurs induit la **dimérisation du récepteur** qui s'**auto-phosphoryle** (chacune des deux chaînes polypeptidiques phosphoryle l'autre). L'auto-phosphorylation des récepteurs entraîne la fixation du domaine tyrosine-kinase aux molécules de signalisation situées en aval. Les molécules de signalisation en aval se fixent sur les résidus de phosphotyrosine au niveau de domaines appelés domaines SH2 (pour *Src homology 2*, domaine homologue au Src). Src (pour **sarcome**) est un gène présent dans une tumeur induite par le virus du sarcome de Rous et code pour une protéine qui agit comme une tyrosine-kinase.

3. **Récepteurs des cytokines** : cette famille de récepteurs stimule des **tyrosine-kinases intracellulaires** qui **ne sont pas des composants intrinsèques du récepteur**. Un facteur de croissance ligand induit la dimérisation et la phosphorylation croisée des tyrosine-kinases associées. Les kinases activées phosphorylent les récepteurs, fournissant des sites de liaison pour les molécules de signalisation en aval qui contiennent le domaine SH2.

Les tyrosine-kinases associées aux récepteurs de cytokines appartiennent à deux familles : la **famille Src** et la **famille Janus** (JAK).

4. **Récepteurs liés à d'autres enzymes** (**tyrosine-phosphatases** et **sérine/thréonine kinases**) : certains récepteurs s'associent à des tyrosine-phosphatases pour enlever des groupements phosphate à des résidus de phosphotyrosine. Ainsi, **ils régulent l'effet des tyrosine-kinases en bloquant les signaux provoqués par la phosphorylation des résidus tyrosine**.

Les membres de la **famille du facteur de transformation cellulaire β** (TGF-β) sont des kinases qui phosphorylent les résidus sérine et thréonine (plutôt que tyrosine). Le TGF-β inhibe la prolifération de ses cellules-cibles. Comme pour la tyrosine-kinase et les récepteurs de cytokines, la fixation d'un ligand sur un récepteur associé au TGF-β induit la dimérisation du récepteur et la phosphorylation croisée des chaînes polypeptidiques du récepteur par le domaine sérine ou thréonine-kinase.

Principales voies de signalisation intracellulaire

Une fois le ligand fixé, la plupart des récepteurs cellulaires de surface stimulent des enzymes-cibles intracellulaires pour **transmettre et amplifier un signal**. Un signal amplifié peut être transmis au noyau pour réguler l'expression d'un gène en réponse à un stimulus extérieur à la cellule.

Figure 3-6

Les voies de signalisation intracellulaires principales comprennent les voies de l'AMPc et du GMPc, la voie de la phospholipase C-Ca^{2+}, la voie du facteur de transcription NF-κB, la voie de la Ca^{2+}-Calmoduline, la voie de la MAP-kinase et la voie JAK-STAT.

La voie de l'AMPc

La voie de signalisation intracellulaire dépendante de l'**AMPc** fut découverte en 1958 par Earl Sutherland qui travaillait sur le mode d'action de l'**adrénaline** (épinéphrine), une hormone qui dégrade le glycogène en glucose avant la contraction musculaire.

La fixation de l'adrénaline sur son récepteur provoque une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc. L'AMPc est formé à partir d'adénosine triphosphate (ATP) sous l'action d'une enzyme, l'**adénylate-cyclase**, et dégradé en adénosine monophosphate (AMP) par une autre enzyme, l'**AMPc phosphodiestérase**. Ce mécanisme conduit au concept d'un **premier messager** (l'adrénaline) contrôlant un effet de signalisation cellulaire par l'intermédiaire d'un **second messager** l'AMPc. Le récepteur de l'adrénaline est lié à l'adénylate cyclase par une protéine G qui stimule l'activité cyclasique après fixation de l'adrénaline.

Les effets de signalisation intracellulaires de l'AMPc (Figure 3-6) font intervenir une enzyme, la **protéine-kinase dépendante de l'AMPc (protéine-kinase A)**. **Dans sa forme inactive, la protéine-kinase A est un tétramère constitué de deux sous-unités régulatrices** (sur lesquelles se fixe l'AMPc) **et de deux sous-unités catalytiques**. La fixation de l'AMPc provoque la **dissociation des sous-unités catalytiques**. Les sous-unités catalytiques libres peuvent phosphoryler les **résidus sérine** de protéines-cibles.

Dans la régulation adrénaline-dépendante du métabolisme du glycogène, la protéine-kinase A phosphoryle deux enzymes :

1. La **phosphorylase-kinase**, qui phosphoryle à son tour la glycogène-phosphorylase pour dégrader le glycogène en glucose-1-phosphate.
2. La **glycogène-synthase**, impliquée dans la synthèse du glycogène. La phosphorylation de la glycogène-synthase empêche la synthèse de glycogène.

Il faut remarquer que l'augmentation de la concentration d'AMPc se traduit par deux évènements distincts : la dégradation du glycogène et, dans le même temps, le blocage de la **synthèse ultérieure de glycogène**. Il faut également noter que la fixation

de l'adrénaline sur un seul récepteur donne naissance à un mécanisme d'amplification du signal au cours de son trajet intracellulaire régulé par de nombreuses molécules d'AMPc. L'amplification du signal AMPc est encore augmentée par la phosphorylation de nombreuses molécules de phosphorylase-kinase et de glycogène-synthase par les sous-unités catalytiques dissociées de la protéine-kinase A. Il est important de comprendre que la phosphorylation protéique peut être rapidement interrompue par des **protéines-phosphatases** présentes dans le cytoplasme ou sous forme de protéines transmembranaires. Ces protéines phosphatases peuvent bloquer les réponses initiées par l'activation des kinases en supprimant les résidus phosphorylés.

L'AMPc exerce également un effet sur la transcription de gènes cibles spécifiques qui contiennent une séquence régulatrice appelée **élément de réponse à l'AMPc** (***cAMP response element***, **CRE**). Les sous-unités catalytiques de la protéine-kinase A pénètrent dans le noyau après s'être dissociées des sous-unités régulatrices. À l'intérieur du noyau, les sous-unités catalytiques phosphorylent un facteur de transcription appelé **protéine de liaison au CRE** (***CRE-binding protein***, **CREB**) qui active des gènes inductibles par l'AMPc.

Enfin, les effets de l'AMPc peuvent être directs, indépendants du processus de phosphorylation. La **régulation directe des canaux ioniques au niveau de l'épithélium des voies olfactives** en est un exemple. Dans les neurones sensoriels du nez, les **récepteurs de l'odorat** sont liés à une protéine G qui stimule l'adénylate-cyclase pour augmenter la concentration d'AMPc intracellulaire.

Dans les neurones sensoriels, l'AMPc ne stimule pas la protéine-kinase A mais agit directement en ouvrant des canaux à Na^+ de la membrane plasmique pour initier la dépolarisation membranaire et la transmission de l'influx nerveux.

La voie du GMPc

Le GMPc joue également un rôle de second messager. Il est produit à partir du guanosine-triphosphate (GTP) par la guanylate-cyclase et dégradé en GMP par une phosphodiestérase. La guanylate-cyclase est activée par l'oxyde nitrique et les molécules de signalisation peptidiques.

Le rôle essentiel du GMPc est de convertir les signaux lumineux en influx nerveux dans les cellules photoréceptrices à cônes de la rétine. Une description détaillée de ce processus de signalisation cellulaire est exposée dans le Chapitre 9 dans la partie consacrée à l'œil.

La voie de la phospholipase C-Ca^{2+}

Un autre second messager impliqué dans la signalisation intracellulaire dérive d'un phospholipide, le **phosphatidylinositol 4,5-biphosphate** (PIP_2) présent dans le feuillet interne de la membrane plasmique (Figure 3-7).

L'hydrolyse du PIP_2 par la **phospholipase C (PLC)** — stimulée par de nombreux hormones et facteurs de croissance — produit deux seconds messagers : le **diacylglycérol** et l'**inositol 1,4,5-tri-phosphate (IP_3)**.

ignalisation en cascade : celle
».

La PLC-β est activée par une
permettant de s'associer à un
la tyrosine augmente l'activité

des membres de la **famille de**

issance tumorale qui agissent,
otéine-kinase C. La protéine-
protéines-kinases de la **voie de**
rs de transcription aboutissant
fération cellulaire.

F-kB

cription du gène de la chaîne
ranscription impliqué dans les
stimulé par la protéine-kinase
de NF-κB est lié à une **sous-**
asme. La phosphorylation d'I-
dégradation d'I-κB par le
ière de NF-κB libre gagne le
ènes en réponse à des signaux

associé à la membrane plasmique, l'autre second messager de type IP_3, dérivé du PIP_2, est libéré dans le cytosol pour activer des pompes ioniques et mobiliser le Ca^{2+} à partir de ses sites de stockage intracellulaires. De fortes concentrations de Ca^{2+} dans le cytosol (d'un niveau de base de 0,1 µM pour atteindre une concentration de 1,0 µM après libération dans le cytosol) activent plusieurs protéine-kinases et phosphatases Ca^{2+}-dépendantes.

3-10

Membrane

JAK

La **calmoduline** est une protéine Ca^{2+}-dépendante activée lorsque la concentration de Ca^{2+} atteint 0,5 µM. Les complexes Ca^{2+}-calmoduline se fixent sur de nombreuses protéines-cibles du cytosol pour réguler des réponses cellulaires. On notera que le **Ca^{2+} est un second messager important** et que sa concentration intracellulaire peut être augmentée non seulement par libération à partir des lieux de stockage intracellulaire mais également par pénétration de calcium dans la cellule à partir du milieu extracellulaire.

La voie de la MAP-kinase

Cette voie fait intervenir des protéine-kinases bien conservées sur le plan de l'évolution (de la levure à l'être humain) jouant un rôle dans la croissance et la différenciation cellulaires. Les **MAP-kinases** (pour ***m**itogen-**a**ctivated **p**rotein kinases*, **kinases activées par les mitogènes**) sont des sérine et des thréonine-kinases activées par des facteurs de croissance et par d'autres molécules de signalisation (Figure 3-9).

La famille ERK constitue une forme de MAP-kinases bien connues. Les membres de la famille **ERK** (pour ***e**xtracellular signal-**r**egulated **k**inase*, kinase régulée par un signal extracellulaire) agissent **par l'intermédiaire de récepteurs de type tyrosine-kinase ou associés à des protéines G**. Les voies de l'AMPc et Ca^{2+}-dépendantes peuvent stimuler ou inhiber la voie ERK dans différents types cellulaires.

L'activation de ERK est médiée par deux protéine-kinases : **Raf**, une sérine ou thréonine-kinase qui, à son tour, active une seconde kinase appelée MEK (pour **MAP kinase ou ERK kinase**). La stimulation d'un récepteur de facteur de croissance provoque l'activation de la protéine **Ras** (pour ***ra**t **s**arcoma virus*) liée au GTP qui interagit avec Raf. Raf phosphoryle et active MEK qui active à son tour ERK par phosphorylation des résidus sérine et thréonine. ERK phosphoryle alors des protéines cibles du noyau et du cytoplasme.

Dans le noyau, ERK activée phosphoryle les facteurs de transcription **Elk-1** et le **facteur de réponse sérique** (***serum response factor***, **SRF**), qui reconnaît la séquence régulatrice appelée **élément de réponse sérique** (***serum response element***, **SRE**).

Outre l'ERK, les cellules des mammifères contiennent deux autres MAP-kinases appelées **MAP-kinases JNK** et **p38**. Les cytokines et les rayons ultraviolets stimulent l'activation des MAP-kinases JNK et p38 médiée par de petites protéines liées au GTP, différentes de Ras. Ces kinases ne sont pas activées par MEK mais par une double kinase distincte appelée **MKK** (**M**ap-**k**inase **k**inase).

Les **protéines Ras** constituent un élément clef de la voie ERK ; ce sont des oncogènes protéiques de tumeurs viro-induites à l'origine de sarcomes chez le rat. Des mutations du gène Ras ont été reliées à des cancers chez l'homme. **Les protéines Ras sont des protéines liées au guanine-nucléotide dont les propriétés fonctionnelles sont analogues à celles des sous-unités α de la protéine** G (activées par GTP et inactivées par GDP).

À la différence de la protéine G, les protéines Ras ne sont pas associées à des sous-unités βγ. Ras est activée par des **facteurs d'échange de guanine-nucléotide** pour faciliter la libération de GDP à partir du GTP. L'activité du complexe Ras-GTP est stoppée par l'hydrolyse du GTP stimulée par des **protéines activant la GTPase. Dans certains cancers humains, la mutation du gène Ras se traduit par une déficience du catabolisme du GTP et, de ce fait, la protéine Ras mutée reste en permanence sous forme active liée au GTP.**

La voie JAK-STAT

La voie de la MAP-kinase précédente relie la surface cellulaire à la signalisation nucléaire par une cascade de protéine-kinases aboutissant à la phosphorylation de facteurs de transcription.

La **voie** JAK-STAT établit une connexion étroite entre des tyrosine-kinases et des facteurs de transcription en affectant directement ces facteurs de transcription (Figure 3-10).

Les **protéines** STAT (pour ***s**ignal **t**ransducers and **a**ctivators of **t**ranscription*) sont des facteurs de transcription, possédant un domaine SH2, présents dans le cytoplasme sous forme inactive. La stimulation d'un récepteur par fixation d'un ligand recrute des protéines STAT qui se fixent sur la portion cytoplasmique des récepteurs de type **tyrosine-kinase** associés à JAK (***Ja**nus **k**inase*) par leur domaine SH2 et deviennent phosphorylées. Les protéines STAT phosphorylées se dimérisent et gagnent le noyau par translocation où elles activent la transcription de gènes cibles.

Cellules souches, une population de cellules pluripotentes

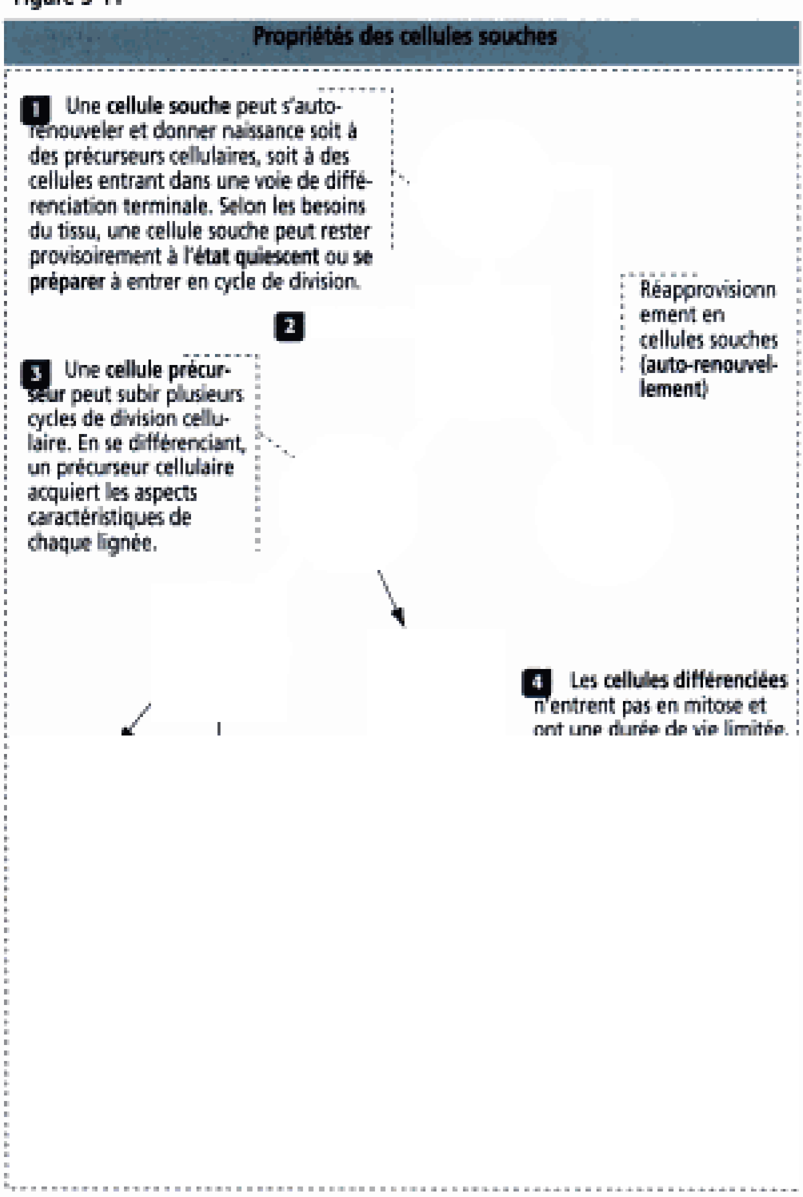
Les cellules de l'organisme montrent de grandes prédispositions à se diviser et à croître. Certaines cellules (par exemple, les cellules nerveuses et les érythrocytes) atteignent un état mature, différencié, et habituellement ne se divisent plus. De telles cellules sont appelées **cellules post-mitotiques**. D'autres cellules, appelées **cellules souches**, continuent à se diviser tout au long de leur vie (par exemple, les cellules épithéliales bordant l'intestin et les cellules souches donnant naissance aux différents types de cellules sanguines).

De nombreux autres types cellulaires sont intermédiaires entre ces deux extrêmes et restent quiescents la plupart du temps mais peuvent commencer à se diviser sous l'influence de signaux appropriés. Les hépatocytes en sont un exemple. Si le foie est endommagé, la division cellulaire peut être déclenchée pour compenser la perte cellulaire.

Les cellules souches ont trois propriétés : **auto-renouvellement**, **prolifération** et **différenciation**.

Les cellules souches ont la capacité de générer un grand nombre de cellules matures de façon continue au cours de leur vie. Lorsque des cellules souches se divisent par mitose, certains de leurs descendants se différencient en un type cellulaire donné.

Figure 3-11



D'autres descendants restent à l'état de cellules souches (Figure 3-11). L'épithélium intestinal, l'épiderme, le système hématopoïétique et l'épithélium séminifère partagent cette propriété. Nous discuterons en détail de la signification de ces cellules souches de tissus particuliers dans les chapitres appropriés. Après un stress ou une blessure, d'autres tissus, tels le foie, le muscle et le système nerveux, peuvent régénérer des cellules matures.

Par exemple, on a démontré que des cellules souches de moelle osseuse pouvaient donner naissance à du tissu musculaire aussi bien qu'à du tissu hématopoïétique dans un système hôte approprié (voir Chapitre 7). Les cellules souches de système nerveux central en culture peuvent donner naissance à des lignées hématopoïétiques après transplantation chez des souris irradiées receveuses.

Il faut rappeler que les cellules souches embryonnaires, formant la **masse cellulaire interne** de l'embryon précoce (le blastocyste) donnent naissance à tous les tissus et organes hormis le placenta. Les cellules souches embryonnaires fournissent une source expérimentale de tissus différenciés utilisables médicalement comme les îlots pancréatiques dans le traitement du diabète, la peau dans le traitement de brûlures et de blessures, le cartilage en régénération dans le traitement de l'arthrose et les cellules endothéliales dans la réparation de vaisseaux sanguins atteints d'artériosclérose. Il existe une complication potentielle : les cellules embryonnaires injectées à une souris mature peuvent donner naissance à une tumeur embryonnaire appelée tératome.

Prolifération cellulaire in vitro, sénescence et télomérase

Les techniques de culture cellulaire sont des outils essentiels pour l'étude des facteurs régulant la croissance cellulaire et pour la comparaison des propriétés des cellules normales et des cellules cancéreuses.

De nombreux types de cellules croissent en culture tissulaire, mais certains plus facilement que d'autres. Le milieu de culture doit contenir des **sels minéraux**, des **acides aminés**, des **vitamines**, et une source d'énergie comme le **glucose**. De plus, la plupart des cellules requièrent diverses **hormones** ou **facteurs de croissance** pour une culture et une division cellulaire soutenues. Ces facteurs sont habituellement apportés par l'adjonction de **sérum** dans le milieu de culture.

Pour certains types cellulaires, les composants apportés par le sérum ont été identifiés et les cellules peuvent pousser dans un **milieu dépourvu de sérum, enrichi en hormones et en facteurs de croissance**. Certains de ces facteurs sont des hormones, comme l'insuline. Un certain nombre de facteurs de croissance ont été identifiés, par exemple, l'EGF, le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), et le PDGF.

Lorsque des cellules normales sont mises en culture en présence de nutriments et de facteurs de croissance adéquats, elles se multiplient jusqu'à ce qu'elles recouvrent le fond de la boîte de culture, formant une couche unicellulaire. La division cellulaire cesse alors. C'est ce que l'on appelle l'**inhibition de contact** (inhibition de croissance densité-dépendante). Les cellules deviennent quiescentes mais peuvent être conduites à entrer dans un cycle cellulaire et à se diviser si l'on rajoute du facteur de croissance ou si l'on effectue des repiquages pour diminuer la densité cellulaire.

Les cellules en culture provenant d'un tissu peuvent être gardées en l'état de croître et de se diviser par des repiquages réguliers faisant diminuer la densité cellulaire, jusqu'à ce qu'elles deviennent confluentes. Après environ 50 divisions cellulaires, néanmoins, les cellules commencent à stopper leur division et les cultures deviennent sénescentes. Le nombre de divisions après lequel ce phénomène est observé dépend de l'âge de l'individu auquel les cellules initiales ont été prélevées. Ainsi, les cellules provenant d'un embryon ont des possibilités de croissance supérieures à celles prélevées sur un adulte.

Lorsque nous avons parlé de la mitose (voir Figure 1-51), nous avions attiré votre attention sur le rôle de la **télomérase**, une enzyme qui maintient l'intégrité des extrémités des chromosomes ou **télomères**. Dans les cellules normales, une déficience d'activité de la télomérase limite le nombre de divisions mitotiques et pousse les cellules vers la **sénescence**, définie comme la fin de la capacité de se diviser pour une cellule. **Le raccourcissement des télomères et la durée de vie limitée d'une cellule sont considérés comme de puissants mécanismes suppresseurs de tumeur**. La plupart des tumeurs humaines expriment une **télomérase transcriptase réverse humaine** (hTERT). L'expression ectopique d'hTERT dans des cellules humaines primaires leur confère une capacité de croissance infinie en culture. L'utilisation d'inhibiteurs de télomérase chez des patients cancéreux est courante.

Il arrive parfois que des cellules qui devraient normalement cesser de croître subissent des altérations et paraissent devenir **immortelles**. De telles cellules forment une **lignée cellulaire**.

Figure 3-12

Les lignées cellulaires sont largement utilisées en expérimentation et expriment encore la plupart des caractéristiques du phénotype et de la croissance des cellules d'origine.

Une modification additionnelle appelée **transformation** est associée à la possibilité de **croissance maligne**. Les cellules transformées ne subissent plus le contrôle lié à une croissance normale et acquièrent de nombreuses anomalies, comme une **croissance indépendante de tout amarrage**. Les cellules normales peuvent croître lorsqu'elles sont amarrées à un substrat solide.

Les cellules en culture peuvent être transformées par des **carcinogènes chimiques** ou par une **infection par certains virus** (oncogènes viraux). Les virus oncogènes peuvent également provoquer des tumeurs chez certains hôtes animaux alors qu'ils ne sont responsables que d'infections banales chez d'autres espèces.

Les cellules cancéreuses cultivées à partir de tumeurs expriment également les caractéristiques liées à la transformation. Nous reviendrons à la fin de ce chapitre sur le rôle des rétrovirus dans la carcinogenèse.

Apoptose ou mort cellulaire programmée

Dans des conditions physiologiques normales, les cellules endommagées ou vieillies se suicident à travers un mécanisme de mort cellulaire régulée génétiquement appelé **apoptose** (Gr. *apo*, fin ; *ptosis*, chute).

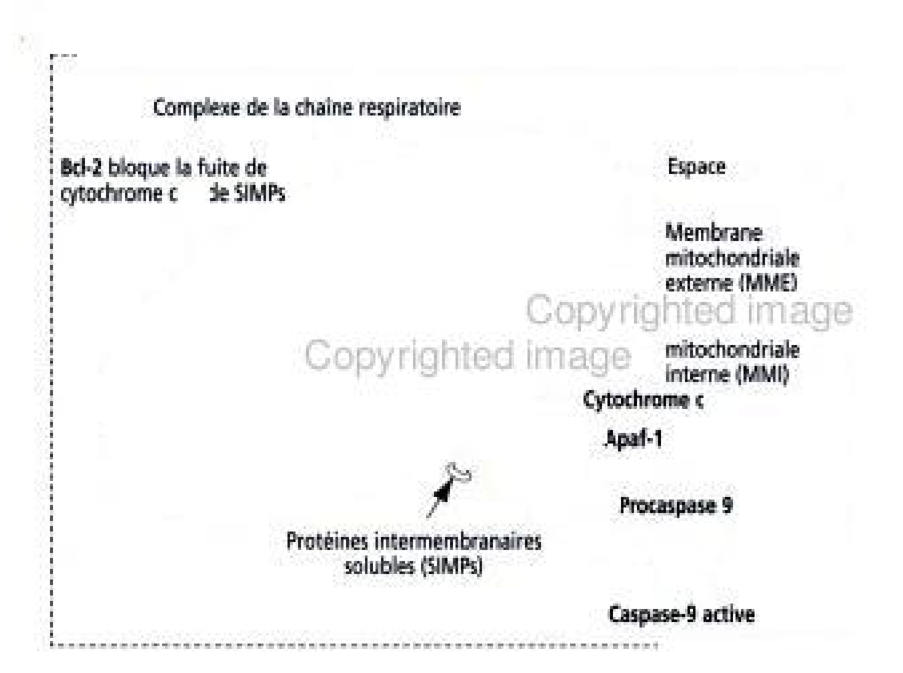
L'apoptose (Figure 3-12) est différente de la **nécrose**. La nécrose est un processus non physiologique qui résulte d'une lésion aiguë (comme par exemple une ischémie brutale). Les cellules nécrotiques se lysent et libèrent leurs constituants cytoplasmiques et nucléaires dans l'environnement, déclenchant ainsi une réaction inflammatoire. Les cellules subissant l'apoptose se rétractent, se désolidarisent des autres cellules, se condensent, fragmentent leur chromatine, et les débris cellulaires se rassemblent sous forme de petits corps apoptotiques. Les corps apoptotiques sont phagocytés par les macrophages et n'entraînent pas de réaction inflammatoire.

La mort cellulaire par apoptose s'observe au cours du développement du système nerveux central car il existe un trop-plein de neurones synthétisés par rapport à ceux qui survivront chez l'adulte (voir Chapitre 8). Les granulocytes matures du sang périphérique ont une durée de vie d'un jour ou deux avant de subir le processus d'apoptose. La sélection clonale des lymphocytes T dans le thymus (pour éliminer les lymphocytes réagissant contre les antigènes du « soi » ; voir Chapitre 10) et les réponses immunitaires à médiation cellulaire font intervenir l'apoptose.

Les mécanismes génétique et moléculaire de l'apoptose furent découverts à la fin des années 80 à partir d'études d'un ver nématode appelé *Caenorhabditis elegans*, chez qui 131 cellules précisément meurent et 959 persistent. Il existe quatre étapes séquentielles dans l'apoptose :

1. L'engagement vers la mort cellulaire induit par des facteurs extra ou intracellulaires.
2. La mort ou l'exécution de la cellule par activation de protéases intracellulaires appelées **caspases** (pour **cystein-aspartic acid-specific proteases**).
3. La phagocytose des corps apoptotiques par des macrophages.
4. La dégradation lysosomale des corps apoptotiques.

Le facteur **Fas** (encore appelé APO-1 ou CD95) est une protéine de la membrane cellulaire appartenant à la **famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale** (*tumor necrosis factor*, TNF). Un ligand, appelé **ligand de Fas**, initie la mort cellulaire programmée en se fixant sur le **récepteur Fas** et déclenche une cascade de signalisation cellulaire représentée par l'activation séquentielle de **procaspases** en **caspases actives**. Les caspases



clivent deux enzymes de réparation de l'ADN (la **poly-ADP-ribose polymérase** [PARP] et l'ADN-protéine kinase), et la fragmentation totale de la chromatine se produit.

De plus, la protéine **Bax** induit la libération de **cytochrome** c mitochondrial dans le cytosol où il active des protéases apoptotiques supplémentaires. L'effet lésionnel de Bax sur la cellule est bloqué par la fixation de la protéine **bcl-2** sur Bax (Figure 3-13).

L'apoptose s'observe dans le rejet de greffe, dans un certain nombre de maladies auto-immunes, dans la dégénérescence nerveuse, dans les cardiopathies et dans les cancers (syndromes lymphoprolifératifs).

Les produits des gènes impliqués dans la régulation et la mise en oeuvre de l'apoptose sont des cibles potentielles pour le diagnostic et le traitement des processus pathologiques.

Trois mécanismes cellulaires essentiels sont impliqués dans la protéolyse

En plus de la **voie procaspase-caspase** activée par un ligand Fas (voir Figure 3-12), la dégradation intracellulaire de protéines résiduelles ou mal déployées (**protéolyse**) peut survenir selon la **voie classique endosome-lysosome** (voir Figure 2-19) et la **voie ubiquitine-protéasome** (Figure 3-14). Nous avons vu que le processus endosomal-lysosomal intervenait à l'intérieur d'un compartiment acide limité par une membrane. En revanche, la voie procaspase-caspase et la voie ubiquitine-protéasome réalisent la protéolyse dans le cytosol.

La voie ubiquitine-protéasome comprend deux étapes successives :

1. L'attachement d'une chaîne de molécules d'ubiquitine sur un substrat protéique par une cascade enzymatique.
2. La dégradation des protéines cibles par le **protéasome 26S**.

Le protéasome 26S est une protéase géante (~2 000kDa) multimérique présente dans le noyau et le cytoplasme. Structurellement, le protéasome 26S est constitué d'une partie centrale en forme de tonneau coiffée par deux structures qui reconnaissent les protéines liées à l'ubiquitine. La dégradation protéique a lieu dans un compartiment de la partie centrale en forme de tonneau. Les protéines dégradées par le protéasome 26S comprennent les molécules impliquées dans la régulation du cycle cellulaire (cyclines), les facteurs de transcription, et l'ensemble des antigènes impliqués dans l'activation des réponses inflammatoires et immunitaires.

Proto-oncogènes et oncogènes

Les gènes qui induisent un cancer sont appelés **oncogènes** (Gr. *onkos*, masse ; *genos*, naissance). La plupart des oncogènes viennent de **proto-oncogènes** (Gr. *protos*, premier). Les proto-oncogènes sont impliqués dans **quatre mécanismes régulateurs fondamentaux de la croissance cellulaire** par l'expression de :

1. Facteurs de croissance.
2. Récepteurs de facteurs de croissance.
3. Molécules de transduction de signal.
4. Facteurs de transcription nucléaires.

Un oncogène résulte de la mutation d'un proto-oncogène. Les oncogènes expriment en permanence des produits actifs aboutissant à une croissance et à une différenciation cellulaires incontrôlées. Une cellule est dite **transformée** lorsqu'elle passe d'une croissance contrôlée à une croissance incontrôlée.

Bien que la plupart des virus animaux détruisent les cellules qu'ils infectent, plusieurs types d'entre eux sont capables d'entraîner une infection à long terme, dans laquelle la cellule n'est pas tuée. Cet état d'équilibre virus-cellule hôte perpétue l'information virale dans la cellule, habituellement par insertion directe dans l'ADN cellulaire.

Les premiers oncogènes identifiés le furent à partir de l'étude des **rétrovirus**. Tous les animaux vertébrés, y compris l'homme, héritent de gènes en relation avec des gènes rétroviraux et les transmettent à leur descendance. On les appelle **provirus endogènes**, tandis que ceux qui infectent une cellule sont appelés **provirus exogènes**.

Les virus liés au cancer isolés de chaque espèce animale vertébrée induisent une grande variété de tumeurs et appartiennent à plusieurs classes de virus : des **virus tumoraux à ARN**, appelés **rétrovirus**, et des **virus tumoraux à ADN**, incluant les **polyomavirus**, les **papillomavirus**, les **adénovirus** et les **herpèsvirus**.

Les rétrovirus et les polyomavirus ont été particulièrement étudiés car ils sont le support d'un ou deux gènes ayant des propriétés inductrices de tumeurs spécifiques : on les appelle également **virus oncogènes** ou **oncovirus**. Les rétrovirus et les polyomavirus, comme les gènes cellulaires, peuvent subir des mutations. Un tel groupe de mutants du **virus du sarcome de Rous** (RSV ; espèce d'origine : le poulet) a été très utile pour déterminer le rôle du gène **viral v-*src***. Les séquences « *src-like* » des cellules normales constituent un gène **cellulaire** appelé *c-src*, un proto-oncogène.

Le ***src* viral** dérive directement du ***src* cellulaire**. Un précurseur de RSV semble avoir acquis une copie du *c-src* au cours de l'infection d'une cellule de poulet. Le RSV qui en résulte a manipulé son gène importé pour transformer les cellules infectées ultérieurement.

c-src est inoffensif mais le v-src qui lui est relativement proche provoque des tumeurs et transforme les cellules infectées par RSV. Un fibroblaste de poulet infecté produit environ 50 fois plus d'ARN et de protéine src qu'un fibroblaste non infecté qui ne contient qu'un gène *c-src*. Le gène *c-src* acquit une grande importance lorsque l'on découvrit que beaucoup d'autres rétrovirus étaient le support d'oncogènes, souvent différents de *v-src*. Chacun de ces gènes dérive également d'un précurseur cellulaire normal, distinct.

La classification des gènes en proto-oncogènes est fondée sur la compréhension que les formes mutantes de ces gènes participent au développement d'un cancer. Néanmoins, les proto-oncogènes assurent différentes fonctions biochimiques dans le contrôle de la croissance et du développement cellulaires normaux. Ils peuvent également subir une série de mutations qui les transforment en gènes dominants capables d'induire des cancers en l'absence de virus.

Les proto-oncogènes peuvent en réalité être mutés au niveau de leur chromosome natif. Rappelons quelques caractères du cycle cellulaire des rétrovirus (Figure 3-15) : dans les étapes initiales de l'infection, l'**ARN viral est copié en ADN** par une enzyme virale, la **transcriptase réverse**. Une fois synthétisée, la molécule d'ADN viral est transportée dans le noyau et insérée au hasard, comme pour un **provirus**, au niveau de n'importe quel site accessible de l'ADN chromosomique de l'hôte. Les provirus contiennent des signaux régulant leurs propres gènes viraux, mais de tels signaux peuvent être transmis au proto-oncogène, l'obligeant à produire des quantités d'ARN et de protéine supérieures à la normale.

1 Le cycle vital d'un rétrovirus commence lorsque le virus se fixe sur une cellule, y pénètre et introduit son matériel génétique (ARN) et ses protéines dans le cytoplasme.

2 Le génome d'un rétrovirus typique inclue trois régions codantes : **gag**, **pol** et **env**, respectivement spécifiques des protéines du cœur viral, de l'enzyme **transcriptase réverse** et des constituants de l'enveloppe virale.

3 Dans le cytoplasme, la transcriptase réverse convertit l'ARN viral en ADN ; ce dernier est ensuite inséré dans l'ADN cellulaire. Ce processus est appelé **intégration**.

4 L'ADN du provirus dirige la synthèse de protéines virales et d'ARN.

5 Les protéines entourent l'ARN, formant de nouvelles particules virales qui bourgeonnent à partir de la cellule.

Les cellules infectées par le RSV produisent une protéine de 60 kDa. Cette protéine a été reconnue comme le produit utilisé par le **gène v-*src*** pour transformer les cellules. Elle a été appelée **p60**$^{v\text{-}src}$. Cette protéine peut fonctionner comme une **protéine-kinase** et, dans une cellule vivante, de nombreuses protéines peuvent être phosphorylées par une activité **Src kinase**. Les cibles de la phosphorylation sont les résidus **tyrosine**.

La transformation cellulaire par l'oncogène v-*src* entraîne la formation d'une quantité décuplée de phosphotyrosine dans les protéines cellulaires cibles, localisées uniquement au niveau de la face interne de la **membrane cellulaire**. De nombreuses autres protéines codées par des proto-oncogènes ou impliquées dans le contrôle de la croissance cellulaire fonctionnant comme la protéine Src, par exemple les protéine-kinases, sont souvent spécifiques de la tyrosine.

4. TISSU CONJONCTIF

Classification

Le tissu conjonctif représente le réseau de **soutien** et de **communication** (ou **chorion**) de tous les autres tissus de l'organisme. Le tissu conjonctif est constitué de **cellules** et d'une **matrice extracellulaire** (MEC). La MEC est formée d'un assemblage de **collagènes**, de glycoprotéines de nature non collagène et de **protéoglycanes** (**substance fondamentale**) entourant les cellules du tissu conjonctif. Les cellules du tissu conjonctif jouent un rôle important dans le **stockage des métabolites**, dans les **réponses immunitaire et inflammatoire**, et dans la **réparation tissulaire après une lésion**.

Contrairement aux cellules épithéliales, qui sont presque toujours dépourvues de matériel intercellulaire, **les cellules conjonctives sont largement séparées les unes des autres par les constituants de la MEC**. De plus, les cellules épithéliales ne possèdent pas de vascularisation sanguine ou lymphatique directe, alors que les cellules conjonctives sont en contact direct avec les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs.

Il existe trois classes principales de tissu conjonctif (Figure 4-1) : le **tissu conjonctif embryonnaire**, le **tissu conjonctif commun** et le **tissu conjonctif spécialisé**.

Le **tissu conjonctif embryonnaire** est un tissu lâche formé au cours de la phase précoce du développement de l'embryon. Ce type de tissu conjonctif, retrouvé principalement au niveau du **cordon ombilical**, est essentiellement constitué d'une **MEC hydrophile** de consistance gélatineuse. Du fait de cette consistance, on l'appelle également **tissu conjonctif mucoïde** ou **gelée de Wharton**.

Le **tissu conjonctif commun** se caractérise par une diversité structurale considérable car **les proportions de cellules par rapport aux fibres et à la substance fondamentale varient beaucoup selon les tissus**. C'est sur ce rapport cellules/MEC variable que repose la sous-classification du tissu conjonctif commun en deux catégories :

1. Le **tissu conjonctif lâche** (ou **aréolaire**).
2. Le **tissu conjonctif dense**.

Le **tissu conjonctif lâche** contient **plus de cellules que de fibres de collagène** et se retrouve en général au niveau de la **muqueuse** et de la **sous-muqueuse** de divers organes et autour des vaisseaux sanguins, des nerfs et des muscles. Ce type de tissu conjonctif est de dissection facile pour les anatomistes, les pathologistes et les chirurgiens.

Le **tissu conjonctif dense** contient **plus de fibres de collagène que de cellules**. Lorsque les fibres de collagène sont **orientées de façon systématisée** — comme dans les tendons, les ligaments et la cornée — le tissu est appelé **tissu conjonctif dense régulier**. Lorsque les fibres de collagène sont **disposées au hasard** — comme dans le derme — le tissu est appelé **tissu conjonctif dense irrégulier**.

De plus, les **fibres de réticuline** et les **fibres élastiques** prédominent dans le tissu conjonctif irrégulier.

Le **tissu conjonctif réticulaire** contient des **fibres de réticuline** qui forment le tissu de soutien des organes lymphoïdes (comme par exemple les **ganglions lymphatiques** et la **rate**), la moelle osseuse hématopoïétique et le foie. Ce type de tissu conjonctif constitue un réseau délicat permettant la circulation des cellules et des fluides.

Le **tissu conjonctif élastique** contient des **fibres élastiques** irrégulièrement disposées dans les ligaments de la colonne vertébrale ou les **constituants** ou **tuniques** de la paroi de l'aorte. Ce type de tissu conjonctif est doué d'**élasticité**.

Le **tissu conjonctif spécialisé** regroupe des types de tissu conjonctif dotés de **propriétés spécifiques** que l'on n'observe pas au niveau du tissu conjonctif embryonnaire ou commun. Il existe quatre types de tissu conjonctif spécialisé (Figure 4-2) :

1. Le **tissu adipeux**.
2. Le **cartilage**.
3. L'**os**.
4. Le **tissu hématopoïétique** (**moelle osseuse**).

Le **tissu adipeux** contient plus de cellules (appelées **adipocytes**) que de fibres de collagène et de substance fondamentale. Ce type de tissu conjonctif représente la principale réserve d'énergie de l'organisme.

4-1

Noyau ovalaire d'un **fibroblaste**

Les **fibres élastiques** sont fines, rectilignes et ramifiées

Les **faisceaux de collagène** sont

Le **tissu conjonctif lâche (aréolaire)** contient de grandes quantités de fibres élastiques et de faisceaux de collagène inclus dans la substance fondamentale.

On reconnaît les **fibroblastes** à leur noyau ovalaire. On peut également observer des **mastocytes**, des **macrophages** et des **capillaires sanguins** (non visibles sur la photographie).

Deux types de fibres sont présents : des **fibres élastiques** et des **faisceaux de collagène**.

Le **tissu conjonctif dense irrégulier**, que l'on retrouve entre autres dans le **derme** et dans la **sous-muqueuse du tube digestif**, contient des faisceaux de fibres de collagène grossiers, épais et entrelacés, disposés irrégulièrement.

Noyau ovalaire d'un **fibroblaste**

Les **fibroblastes** sont dispersés, séparés par les faisceaux de collagène, et reconnaissables à leur noyau ovalaire.

de sont ondulés et de façon

On peut également observer des **mastocytes**, des **macrophages** et des **vaisseaux sanguins** (non visibles sur la photographie).

Muscle strié

de

On observe du **tissu conjonctif dense régulier** au niveau des **tendons** et des **ligaments**.

Ce type de tissu conjonctif commun est constitué de **faisceaux de collagène orientés parallèlement et régulièrement, séparés par des alignements de fibrocytes.**

Noyau ovalaire d'un **fibrocyte** comprimé par les faisceaux de collagène régulièrement alignés

Les noyaux des fibrocytes apparaissent sous forme de lignes sombres et on ne peut distinguer leur cytoplasme en microscopie optique.

Figure 4-2

de réti-

mises en évidence dans le tissu de soutien de ce ganglion lymphatique après imprégnation par des **sels d'argent**. Les fibres de réticuline sont

Le tissu conjonctif réticulaire est un tissu conjonctif commun dans lequel les **fibres de réticuline** sont prédominantes. **Le tissu conjonctif réticulaire est caractéristique du tissu lymphoïde.**

Les **fibres de réticuline**, synthétisées par des fibroblastes (également appelés **cellules réticulaires**), sont des structures fines et ramifiées.

Les fibres de réticuline forment un réseau dans lequel sont incluses les cellules lymphoïdes.

Les **fibres élastiques** se disposent en couches concentriques discontinues dans la paroi de cette artère. Sur cette coupe, les lames élastiques apparaissent comme des bandes épaisses colorées en rose.

Le **tissu conjonctif élastique** est un type de tissu conjonctif commun dans lequel les **fibres élastiques** prédominent. Le **tissu conjonctif élastique est caractéristique des parois des gros vaisseaux sanguins** et des **ligaments**.

Les **fibres élastiques de la paroi d'un vaisseau sanguin**, synthétisées par des **cellules musculaires lisses**, forment des **lamelles discontinues** ou **membranes** disposées de manière concentrique autour de la lumière.

Le **tissu hématopoïétique** s'observe dans la moelle de certains os. Il sera étudié en détail ultérieurement (voir Chapitre 6).

Le **cartilage** et l'os correspondent également à des **formes spécialisées de tissu conjonctif** mais sont traditionnellement étudiés à part. Le cartilage et l'os sont des tissus conjonctifs denses constitués de cellules et de substance fondamentale spécifiques. Ils diffèrent principalement du fait de la **non calcification de la MEC** du cartilage alors que **celle de l'os est calcifiée**. Ces deux types de tissu conjonctif spécialisé assurent un rôle

de soutien du poids corporel et des fonctions mécaniques qui seront détaillées plus loin (voir Cartilage et Os).

[...] des principaux types [...]e collagène

Collagène de type I

Présent dans les **os**, les **tendons**, la **dentine** et la **peau** sous forme de bandes de fibres dont la périodicité transversale est de 64 nm. Ce type de collagène est responsable de la force de tension.

Collagène de type II

Observé dans le **cartilage hyalin** et le **cartilage élastique**, sous forme de fibrilles plus fines que celles du collagène de type I.

Collagène de type III

Présent dans la **lamine réticulaire des membranes basales**, comme constituant des fibres de réticuline. C'est le premier type de collagène synthétisé lors de la cicatrisation ; il est ensuite remplacé par du collagène de type I.

Les fibres de réticuline peuvent être mieux caractérisées après imprégnation par des sels d'argent car elles sont **argyrophiles** (Gr. *argyros*, argent). Les fibres de réticuline — et de collagène en général — sont des glycoprotéines qui peuvent être mises en évidence par une **réaction au PAS** du fait de leur contenu en hydrates de carbone.

L'imprégnation argentique est un outil précieux pour la caractérisation d'anomalies de répartition des fibres de réticuline dans les altérations pathologiques des organes lymphoïdes.

Collagène de type IV

Présent dans la **lame basale**. Ce type de collagène ne forme pas de faisceaux. Des molécules de collagène de type IV individuelles se fixent sur l'un des sites de liaison de la laminine à ce type de collagène.

Collagène de type V

Observé dans le **revêtement amniotique** et le **tissu de soutien** du fœtus, et dans les gaines des muscles et des tendons. **Ce type de collagène ne forme pas de fibrilles en bandes.**

Constituants cellulaires du tissu conjonctif

Les quatre principaux types cellulaires du tissu conjonctif sont le **fibroblaste**, le **macrophage**, le **mastocyte** et le **plasmocyte**.

En microscopie optique, le **fibroblaste** apparaît comme une cellule fusiforme pourvue d'un noyau elliptique. Son cytoplasme est très fin et en général invisible à ces grossissements. En **microscopie électronique**, le fibroblaste exprime les caractéristiques essentielles d'une cellule sécrétrice de protéine : un réticulum endoplasmique rugueux bien développé et un appareil de Golgi.

Le **fibroblaste synthétise et sécrète en permanence des protéoglycanes et des glycoprotéines matures ainsi que les molécules précurseurs de divers types de collagène et d'élastine.** On trouve différents types de protéines collagènes et de protéoglycanes parmi les composants de la **membrane basale**. Comme vous vous le rappelez, on observe du **collagène de type IV** dans la **lamine basale** et du **collagène de type III** dans la **lamine réticulaire**, au niveau des **fibres de réticuline**. Les protéoglycanes de type héparane sulfate et la fibronectine, une glycoprotéine, sont deux autres produits du fibroblaste constituant la membrane basale. La protéine collagène est un constituant des fibres de collagène et des fibres réticulaires. En revanche, les fibres élastiques n'en contiennent pas.

Synthèse, sécrétion et assemblage du collagène

La synthèse du collagène débute dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) selon la voie classique de synthèse des protéines destinées à être libérées hors de la cellule (Figure 4-3).

Le **précurseur du collagène** est synthétisé **avec un peptide signal** et libéré sous forme de **procollagène** à l'intérieur des citernes du RER. Le **procollagène** est constitué de trois chaînes polypeptidiques α, **débarrassées** du peptide signal, assemblées en **triple hélice**.

Dans le collagène, on retrouve classiquement de l'**hydroxyproline** et de l'**hydroxylysine**. **L'hydroxylation des résidus proline et lysine survient dans le RER** et nécessite de l'**acide ascorbique** (vitamine C) comme cofacteur. Dans le scorbut, la cicatrisation d'une blessure se fait de manière inadéquate du fait d'une carence en vitamine C.

L'emballage et la sécrétion du procollagène se font dans l'appareil de Golgi. Après la sécrétion du procollagène, les trois évènements suivants surviennent dans l'espace extracellulaire :

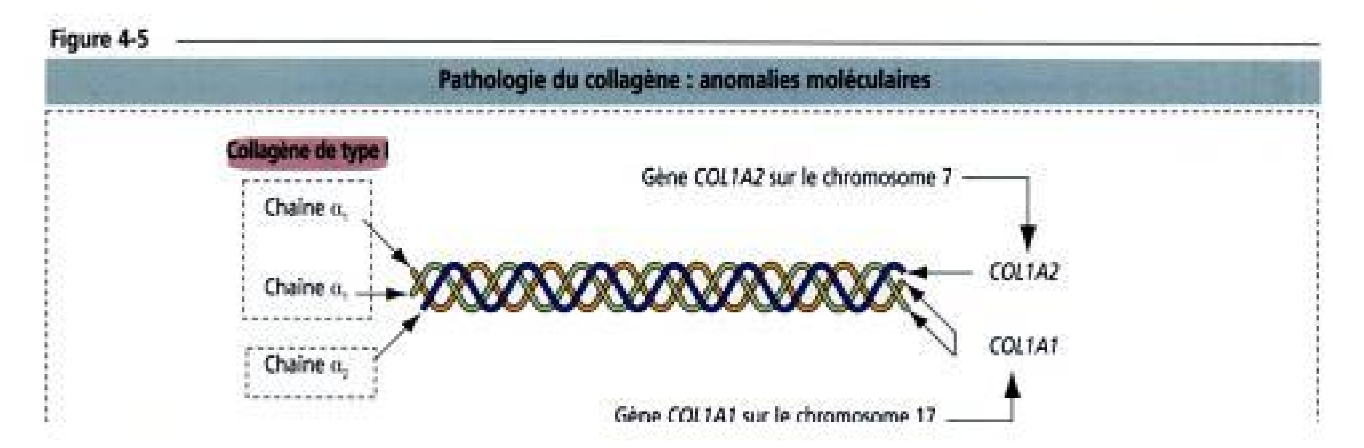
1. **Dégradation enzymatique (procollagène-peptidase) de la plupart des extrémités non hélicoïdales du procollagène** pour donner naissance à des **molécules de tropocollagène** soluble.
2. **Auto-agrégation des molécules de tropocollagène** selon un processus de chevauchement pour former des **fibrilles de collagène**.

3. Des **liaisons croisées entre les molécules de tropocollagène**, aboutissant à la formation de **fibres de collagène**. La **lysyl-oxydase** catalyse les liaisons croisées entre les molécules de tropocollagène.

Des groupes de fibres de collagène s'orientent selon le même axe pour former des **faisceaux de collagène**. La formation de ces faisceaux se fait sous le contrôle des protéoglycanes et d'autres glycoprotéines, incluant les **collagènes FACIT**, caractérisés par de courts segments en triple hélice séparés par des domaines non hélicoïdaux.

Figure 4-5

Pathologie du collagène : anomalies moléculaires



Application clinique : le syndrome d'Ehlers-Danlos

Le syndrome d'Ehlers-Danlos se caractérise cliniquement par une **hyperélasticité de la peau** (Figure 4-4) et par une **hypermobilité** des articulations. Le déficit essentiel concerne le tissu conjonctif. Il existe plusieurs sous-types cliniques. On les classe en fonction de leur degré de sévérité et des mutations des gènes du collagène. Par exemple, la forme de type IV du syndrome d'Ehlers-Danlos — provoquée par une mutation du gène *COL3A1* — est associée à des altérations vasculaires sévères aboutissant au développement de varices et à des ruptures spontanées de grosses artères. Une anomalie de synthèse du collagène de type III, constituant principal de la paroi des vaisseaux sanguins, en est la principale responsable. Le type VII d'Ehlers-Danlos correspond à une luxation congénitale des hanches et à une hyperlaxité articulaire marquée. Des mutations des gènes *COL1A1* et *COL1A2* (Figure 4-5), codant pour le collagène de type I, entraînent la désintégration du site de clivage de l'extrémité N-terminale de la molécule et perturbe la conversion de procollagène en collagène chez certains individus.

Synthèse, sécrétion et assemblage des fibres élastiques

Comme pour le collagène, la synthèse des fibres élastiques fait intervenir à la fois le RER et l'appareil de Golgi (Figure 4-6).

Les fibres élastiques sont synthétisées par le **fibroblaste** (au niveau de la peau et des tendons), par le **chondroblaste**, par le **chondrocyte** (pour le cartilage élastique du pavillon de l'oreille, de l'épiglotte, du larynx et des trompes d'Eustache) et par les **cellules musculaires lisses** (dans les gros vaisseaux sanguins comme l'aorte et dans les voies respiratoires).

La proélastine, le précurseur de l'élastine, est sécrétée sous forme de **tropoélastine**. Dans le milieu extracellulaire, la tropoélastine interagit avec la **fibrilline** pour former des **fibres élastiques immatures** dont l'assemblage constitue les **fibres élastiques matures**. L'élastine contient deux acides aminés caractéristiques mais peu communs : la **desmosine** et l'**isodesmosine**. Ces acides aminés sont responsables de liaisons croisées entre les fibres élastiques matures et leur permettent de s'étirer et de se relâcher, comme des élastiques. Les **fibres élastiques ne contiennent pas de collagène**.

En microscopie optique, les fibres élastiques sont colorées en **noir** ou en **bleu foncé** par l'orcéine, un colorant naturel obtenu à partir de lichens.

En microscopie électronique, une coupe transversale d'une fibre élastique montre un axe central dense d'élastine entouré de microfibrilles contenant de nombreuses **glycoprotéines associées aux microfibrilles** (*microfibril-associated glycoproteins*, **MAGPs**) et de la **fibrilline**. La fibrilline est une glycoprotéine de 35 kDa.

Application clinique : le syndrome de Marfan

Le **syndrome de Marfan** est une maladie autosomique dominante dans laquelle le tissu élastique est distendu. Les anomalies s'observent essentiellement au niveau de trois appareils : l'**œil**, le **squelette** et le **système cardiovasculaire**. Les **anomalies oculaires** incluent une **myopie** et une **luxation du cristallin** (*ectopia lentis*). Les **anomalies squelettiques** (Figure 4-7) se traduisent par des bras et des jambes longs et fins (**dolichosténomélie**), une cage thoracique en entonnoir (***pectus excavatum***), une scoliose et des doigts très allongés (**arachnodactylie**). Les anomalies cardiovasculaires mettent en jeu le pronostic vital. Les patients atteints du syndrome de Marfan présentent un **prolapsus de la valve mitrale** et une **dilatation de l'aorte ascendante**. La dilatation de l'aorte aboutit à la formation d'un anévrysme disséquant (Gr. *aneurysma*, élargissement) et parfois à la rupture. Le traitement médical, tel que l'administration de bêta-bloquants pour diminuer la force de la contraction systolique dans le but de réduire la pression s'exerçant sur l'aorte, et la réduction des exercices physiques lourds, augmentent le taux de survie des patients atteints du syndrome de Marfan.

Les troubles observés dans ce syndrome résultent d'anomalies du tissu conjonctif qui devient trop élastique et se distend. Au niveau du squelette, le périoste, une couche de revêtement de l'os relativement rigide, est anormalement élastique et ne peut exercer de force oppositionnelle lors du développement de l'os, ce qui entraîne des déformations squelettiques.

Une mutation du **gène de la fibrilline 1** situé sur le chromosome 15 est responsable du syndrome de Marfan. La fibrilline est présente dans l'aorte, dans les ligaments suspenseurs du cristallin, (voir Chapitre 9) et dans le périoste (voir Os).

Un gène homologue codant pour la **fibrilline 2** est situé sur le chromosome 5. Des mutations de ce gène sont à l'origine d'une maladie appelée **arachnodactylie contracturante congénitale.** Cette maladie touche le squelette mais épargne l'œil et le système cardiovasculaire.

Plus de 100 mutations différentes au niveau de la fibrilline ont pu être observées. Une mutation du gène codant pour la fibrilline 1 peut entraîner une diminution de

synthèse de fibrilline et réduire le dépôt de cette glycoprotéine dans la MEC. Une autre mutation empêche l'assemblage des microfibrilles ou assemble une fibrilline défectueuse avec une fibrilline normale produite par un allèle normal chez l'hétérozygote.

Le macrophage

Les macrophages possèdent des propriétés **phagocytaires** et dérivent des **monocytes**, cellules formées dans la moelle osseuse (Figure 4-8).

Les monocytes circulent dans le sang et migrent dans le tissu conjonctif où ils se différencient en macrophages. Les macrophages ont des appellations spécifiques dans certains organes ; par exemple, on les appelle **cellules de Küpffer** dans le foie, **ostéoclastes** dans l'os et **cellules de la microglie** dans le système nerveux central. Les macrophages migrent vers les sites inflammatoires, attirés par certains médiateurs, en particulier le C5a (un membre de la cascade du complément ; voir Chapitre 10).

Les macrophages du tissu conjonctif possèdent les caractères suivants :

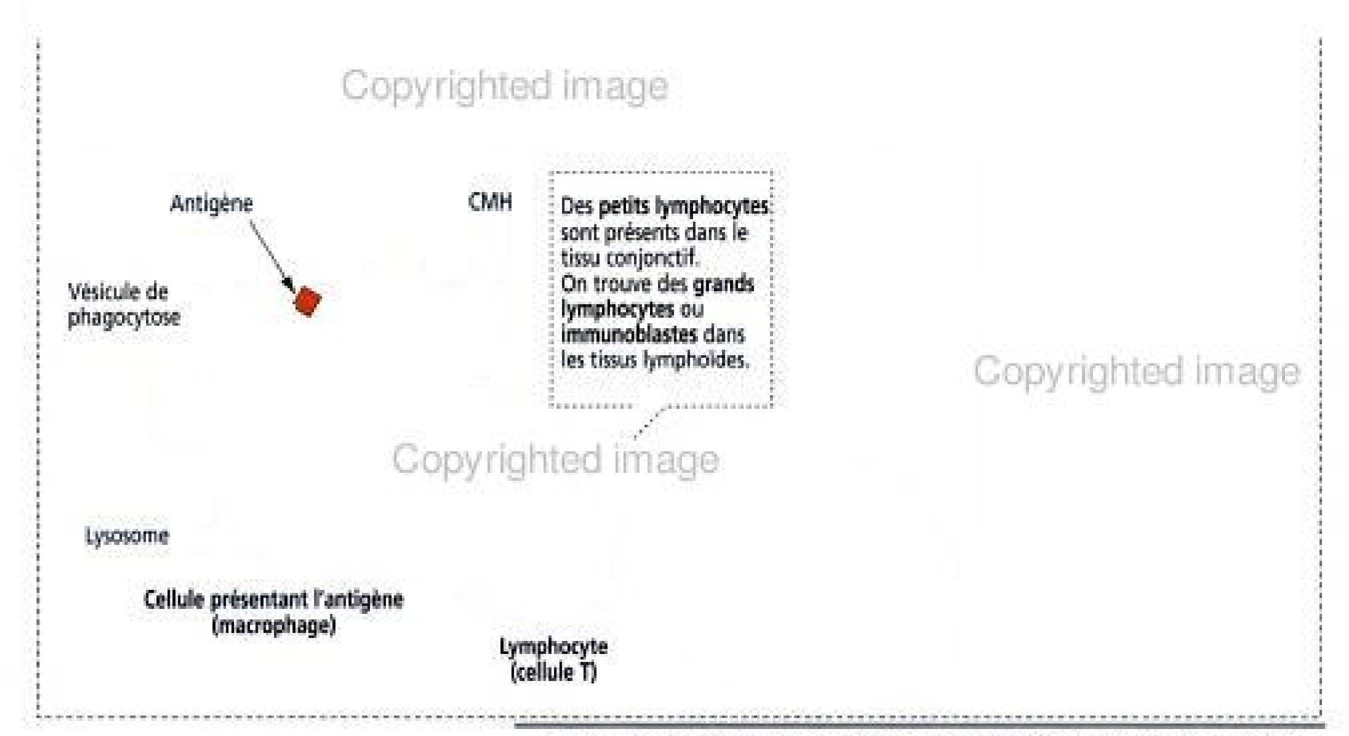
1. Ils contiennent d'abondants **lysosomes** nécessaires à la dégradation des matériels phagocytés.
2. Les macrophages activés contiennent de nombreuses **vésicules de phagocytose** (ou **phagosomes**) pour le stockage transitoire des substances ingérées.
3. Leur noyau a un contour irrégulier.

Les macrophages du tissu conjonctif ont **trois fonctions essentielles** :

1. L'**élimination des fibres et du matériel de MEC âgés**.
2. La **présentation des antigènes aux lymphocytes au cours des réponses inflammatoire et immunitaire** (voir Chapitre 10).
3. La **production de cytokines** (par exemple, l'**interleukine-1**, un activateur des cellules T auxiliaires (*helper*), et le **facteur de nécrose tumorale α**, un médiateur de l'inflammation).

Le mastocyte

Comme les macrophages, **les mastocytes proviennent de la moelle osseuse** à partir de précurseurs dépourvus de granulations cytoplasmiques. Lorsque les précurseurs des mastocytes migrent dans le tissu conjonctif ou le chorion des muqueuses, ils prolifèrent et des granules s'accumulent dans leur cytoplasme. **Les mastocytes et les basophiles circulant dans le sang dérivent de la même cellule** progénitrice de la moelle osseuse.



Le **mastocyte** est la source de **médiateurs vaso-actifs** contenus dans ses **granules cytoplasmiques** (Figure 4-9). Ces granules contiennent de l'**histamine**, de l'**héparine** et des **facteurs chimiotactiques** pour attirer les monocytes, les neutrophiles et les éosinophiles circulant dans le sang vers le site d'activation mastocytaire. Les leucotriènes sont des substances vasoactives produites par les mastocytes. **Les leucotriènes n'existent pas sous forme de granulations ; ils sont en fait libérés à partir de la membrane cellulaire des mastocytes comme métabolites de l'acide arachidonique.**

Il existe deux populations de mastocytes : des **mastocytes des muqueuses** (retrouvés essentiellement au niveau de l'intestin et des poumons) et des **mastocytes du tissu conjonctif**.

Les mastocytes du tissu conjonctif diffèrent des mastocytes des muqueuses par le nombre et la taille de leurs granulations cytoplasmiques qui tendent à être plus abondantes dans les mastocytes conjonctifs. Bien que ces deux populations cellulaires aient le même précurseur, les caractéristiques structurales et fonctionnelles définitives des mastocytes dépendent de leur site de différenciation (muqueuse ou tissu conjonctif).

Le plasmocyte

Le plasmocyte, qui provient de la différenciation des **lymphocytes B** (appelés aussi **cellules B**), synthétise et sécrète une seule classe d'immunoglobuline (Figure 4-10).

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines, c'est pourquoi les plasmocytes possèdent les trois caractéristiques structurales de cellules actives dans la synthèse et la sécrétion de protéines :

1. Un **réticulum endoplasmique rugueux bien développé.**
2. Un **appareil de Golgi** proéminent.
3. Un **nucléole** bien visible.

En microscopie optique, la plus grande partie du cytoplasme d'un plasmocyte apparait **basophile** du fait du grand nombre de ribosomes associés au réticulum endoplas-

Figure 4-9

Copyrighted image

Interleukines 4, 5, 6 et 13

Copyrighted image

Copyrighted image

ne claire proche du noyau est faiblement **acidophile** et correspond à l'ap-
i. Le noyau possède une configuration caractéristique en rayons de roue
répartition particulière de l'hétérochromatine (*N.D.T.* : chromatine en

e extracellulaire

ne combinaison de **collagènes**, de **glycoprotéines de nature non collagène**
ycanes, entourant les cellules et les fibres du tissu conjonctif.
rappeler que la **membrane basale** contient plusieurs composants de la
la **laminine**, la **fibronectine**, des types variés de **collagène** et des **protéo-**
pe héparane-sulfate. De plus, les cellules épithéliales et non épithéliales
récepteurs pour les constituants de la MEC. La famille des **intégrines** en
avec son affinité de liaison pour la laminine et la fibronectine. Les inté-
sent avec le cytosquelette, renforçant les interactions de la cellule avec la
issant des contacts focaux ou en modifiant la forme de la cellule ou son

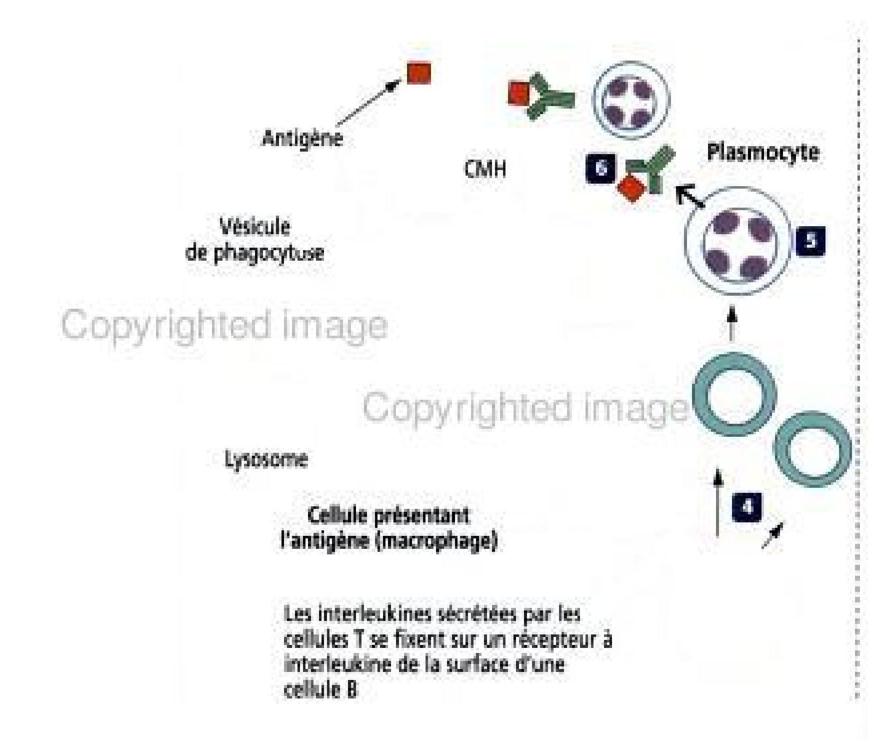
lycoprotéines non collagènes de la MEC permettent des interactions avec
régulent l'assemblage des constituants de la MEC. Les glycoprotéines de nature non collagène ont une large distribution dans plusieurs types de tissu conjonctif, le cartilage et l'os en contenant toutefois des types spécifiques. Nous en reparlerons plus loin lorsque nous étudierons les processus de **chondrogenèse** (formation du cartilage) et d'**ostéogenèse** (formation de l'os).

Les **agrégats de protéoglycanes** (Figure 4-11) représentent le composant essentiel de la MEC. Chaque protéoglycane est constitué de **glycosaminoglycanes (GAGs)**, protéines associées à des polysaccharides. Les GAGs sont des polymères linéaires de disaccharides à résidus sulfates. Les GAGs contrôlent les fonctions biologiques des protéoglycanes en établissant des liaisons avec des constituants de la surface cellulaire, des facteurs de croissance et d'autres composants de la MEC.

Différents types de GAGs sont unis à un **cœur protéique** pour former un protéoglycane. Le cœur protéique, à son tour, est relié à une **molécule de hyaluronane** par une **protéine de liaison**. La molécule de hyaluronane représente l'axe d'un **agrégat de protéoglycanes**. C'est la nature de leur GAG prédominant qui détermine l'appellation des protéoglycanes (par exemple, **protéoglycane de type chondroïtine-sulfate, de type dermatane-sulfate, de type héparane-sulfate**).

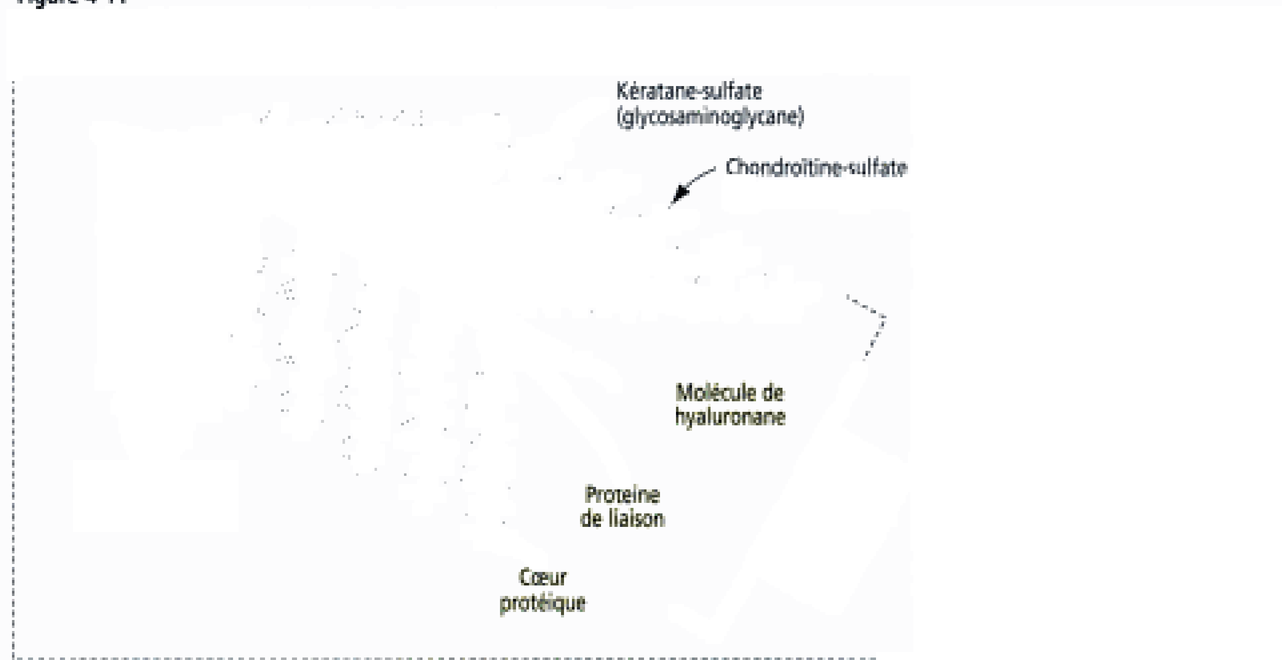
On se souviendra que le **tissu conjonctif embryonnaire** du cordon ombilical (**gelée de Wharton**) est essentiellement formé de MEC entourant les deux artères ombilicales

4-10



et la veine ombilicale. Les protéoglycanes ont une très haute densité produisant, de ce fait, une pression osmotique significative. Ceci permet à la couche de tissu conjonctif de résister à la compression en raison de la très grande capacité de gonflement de ces molécules. Les vaisseaux sanguins ombilicaux, éléments fondamentaux pour la circulation de fluide fœto-maternel, de gaz et les échanges nutritionnels, sont entourés d'un tissu conjonctif très riche en protéoglycanes leur permettant de résister à la compression.

Figure 4-11



Dégradation de la MEC

La MEC peut être dégradée par des **métalloprotéases matricielles**, une famille de protéases zinc-dépendantes **sécrétées sous forme de précurseurs latents (zymogènes)**, protéolytiquement activés dans la MEC. L'activation des métalloprotéases matricielles dans le milieu extracellulaire peut être inhibée spécifiquement par des **inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases** (TIMPs).

L'expression des gènes de métalloprotéases matricielles est régulée par des cytokines, des facteurs de croissance et les contacts des cellules avec la MEC.

La dégradation de la MEC survient normalement au cours du développement, de la croissance et de la réparation des tissus. Cependant, on observe une dégradation excessive de la MEC dans plusieurs pathologies sévères comme la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite et certaines dermatoses. L'envahissement tumoral, le développement de métastases et l'angiogenèse tumorale requièrent la participation des métalloprotéases matricielles dont l'expression augmente avec la tumorogenèse.

Les membres de la famille des métalloprotéases matricielles incluent :

1. Des **collagénases**. Les collagénases 1, 2 et 3 peuvent dégrader les collagènes de types I, II, III et V. La collagénase 1 est synthétisée par les fibroblastes, les chondrocytes (cartilage), les kératinocytes (épiderme), les monocytes et les macrophages, les hépatocytes (foie) et les cellules tumorales. La collagénase 2 est stockée dans des granules cytoplasmiques des polynucléaires et libérée en réponse à un stimulus. La collagénase 3 peut dégrader plusieurs types de collagènes (I, II, III, IV, IX, X et XI), la laminine, la fibronectine et d'autres composants de la MEC.

2. Des **stromélysines** (1 et 2, et la métalloélastase), qui dégradent les constituants des membranes basales (collagène de type IV et fibronectine) et l'élastine.

3. Les **gélatinases A et B** dégradent le collagène de type I. Les gélatinases sont produites par les macrophages alvéolaires.

4. Des **métalloprotéases matricielles de type membranaire** sont produites par les cellules tumorales.

Les métalloprotéases matricielles sont des cibles pour les thérapeutiques visant à inhiber l'envahissement tumoral et le développement de métastases.

Application clinique : biologie moléculaire de l'invasion tumorale

L'**envahissement** et le **développement de métastases** sont deux événements importants dans l'évolution d'un carcinome (Gr. *karkinoma*, de *karkinos*, crabe, cancer, et de *oma*, tumeur), une tumeur d'origine épithéliale.



Figure 4-12

Les cellules tumorales n'ont pas franchi la membrane basale et restent confinées à l'intérieur de la couche épithéliale. Ce stade est appelé carcinome in situ.

L'expression des molécules d'adhésion cellulaire, comme les **cadhérines**, diminue. Cette diminution réduit la cohésion des cellules tumorales intraépithéliales et la **micro-infiltration** commence lorsque la membrane basale est rompue.

La **collagénase IV**, libérée par les cellules tumorales infiltrantes, dissout la membrane basale et permet aux cellules tumorales d'envahir le tissu conjonctif sous-jacent. D'autres protéases, comme l'**activateur du plasminogène**, les **collagénases** 1, 2 et 3, les **cathepsines** et la **hyaluronidase**, détruisent les glycoprotéines non collagènes et les protéoglycanes, permettant l'avancée des cellule tumorales dans le tissu conjonctif altéré.

…s infiltrantes expriment en surface des **intégrines** (récepteurs de laminine et de fibronectine) pour faciliter la cohésion et la progression des cellules dans le tissu conjonctif. En général, les cellules tumorales progressent le long des voies de moindre résistance du tissu conjonctif.

Lorsque des cellules tumorales **commencent à envahir** un tissu, elles sécrètent :

1. Des … le mouvement des …

tion

3. … les … voir … tumorale. … avec la … les … peuvent rapidement … dans des tissus situés à … à la … de **métastases**.

… à … migrent … de … consti-

Un **adénome** est une tumeur structurellement bénigne d'origine cellulaire épithéliale dépourvue de propriétés infiltrante et métastatique. Toutefois, des carcinomes (malins) peuvent naître d'adénomes (bénins). Par exemple, un petit adénome du côlon ou **polype** (*N.D.T.* : ce terme est purement macroscopique et ne préjuge pas la nature histologique de la tumeur) peut dégénérer en carcinome infiltrant.

Un **sarcome** (Gr. *sarx*, chair, et *oma*) est une tumeur dérivée de tissus conjonctifs spécialisés (muscle, os, cartilage) ou de cellules mésodermiques. Par exemple, un fibrosarcome dérive de fibroblastes et un ostéosarcome, du tissu osseux.

L'**infiltration** implique la **rupture de la membrane basale** par les cellules tumorales et correspond au passage d'une **lésion non invasive** à un **cancer infiltrant**. La **métastase** est la dissémination des cellules tumorales à travers l'organisme par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins et lymphatiques, aboutissant en général à la mort (N.D.T. : en

l'absence de traitement). La Figure 4-12 illustre et décrit les phases initiales de l'envahissement tumoral.

De nombreux carcinomes produisent des membres de la famille des métalloprotéases pour digérer différents types de collagène comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent. Les tissus normaux produisent des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases qui sont neutralisés par les cellules carcinomateuses. Les tumeurs agressives sont capables de s'opposer aux inhibiteurs de protéases.

Au cours du développement d'une métastase, il existe un événement essentiel appelé angiogenèse, c'est-à-dire développement de vaisseaux sanguins. Les vaisseaux sanguins apportent l'oxygène et les nutriments dont la tumeur a besoin pour croître. L'angiogenèse est stimulée par les cellules tumorales, en particulier la prolifération de cellules endothéliales capillaires formant des néo-capillaires dans la tumeur en dévelop-

Figure 4-13



Figure 4-14

Glucose

La **protéine transporteuse de glucose** (*glucose transporter protein*, **GLUT-4**) produite par l'adipocyte, facilite la pénétration du glucose dans la cellule.

Insuline
Prostaglandines

Il faut noter que la **phosphorylation de la lipase** induite par l'adrénaline, le glucagon et l'ACTH, se traduit par la mobilisation du pool de triglycérides (effet lipolytique). **L'inhibition de l'activité de la lipase** par l'insuline et les prostaglandines stimule le stockage lipidique (effet anti-lipolytique).
L'obésité et le **diabète** sont deux pathologies associées au tissu adipeux.

Acides gras

Leptine

leptine est une hormone de découverte récente produite essentiellement par le **tissu adipeux blanc**. Elle fournit une information sur la masse graisseuse et l'état nutritionnel aux centres nerveux régulant l'appétit, l'équilibre énergétique et l'alimentation.

pement. Dans le chapitre 12, Système cardiovasculaire, nous étudierons le mécanisme d'action et les cibles de l'**endostatine** et de l'**angiostatine**, deux nouvelles protéines inhibant l'angiogenèse.

Tissu adipeux ou graisse

Il existe deux catégories de tissu adipeux :

1. La **graisse blanche, principale réserve d'énergie à long terme.**
2. La **graisse brune**, qui sert d'abord à **dépenser l'énergie** au lieu de la stocker.

Comme les fibroblastes, le **préadipocyte** primitif dérive d'une cellule mésenchymateuse précurseur. Les préadipocytes peuvent suivre deux voies de différenciation cellulaire : l'une aboutit à la formation de graisse blanche ; l'autre, à la formation de graisse brune. La formation des adipocytes se déroule à la fois pendant la période prénatale et après la naissance de l'individu, et diminue avec l'âge.

Sous l'influence de l'**insuline** — liée au **récepteur du facteur de croissance de type insuline-1** (IGF-1) — les préadipocytes synthétisent une **lipoprotéine-lipase** et commencent à accumuler de la graisse sous forme de petites gouttelettes. De petites gouttelettes fusionnent pour former une volumineuse gouttelette lipidique de stockage, caractéristique des **adipocytes** (encore appelés **cellules adipeuses**) **uniloculaires** (Lat. *unus*, unique ; *loculus*, endroit de taille réduite) matures (Figure 4-13). La gouttelette lipidique unique de réserve pousse le noyau en position excentrée et l'adipocyte prend un aspect en « bague à chaton ». **Vous devez être capables de distinguer les adipocytes des capillaires sur des coupes histologiques : les capillaires apparaissent comme des**

structures isolées pouvant contenir des éléments figurés du sang tandis que les adipocytes forment des agrégats.

Les gouttelettes lipidiques contiennent environ 95 % de triglycérides riches en carotène, un pigment liposoluble qui donne à la graisse dite blanche une couleur jaunâtre. **Chaque gouttelette lipidique est en contact direct avec le cytosol et n'est pas entourée d'une cytomembrane.** Ainsi, les gouttelettes lipidiques peuvent-elles être classées dans les **inclusions** cellulaires.

La **principale fonction** de la graisse blanche est le stockage d'énergie. Contrairement à la graisse brune, la graisse blanche est un moyen de défense contre le froid agissant comme un **isolant**. La vascularisation sanguine de la graisse blanche, principalement des capillaires, est moins développée que celle de la graisse brune. Le tissu adipeux **isole également l'organisme contre la déperdition thermique, remplit les espaces vides et « rembourre » certains sites anatomiques,** agissant comme un absorbant des chocs au niveau des plantes de pieds, autour des reins et dans la cavité orbitaire entourant l'œil. La plus grande partie du tissu adipeux se forme à des endroits où l'on trouve du tissu conjonctif lâche, comme dans la couche sous-cutanée (hypoderme).

L'accumulation et la libération de lipides par les adipocytes matures sont régulées par trois principales classes d'hormones : l'**insuline**, les **catécholamines** et les **prostaglandines** (Figure 4-14). Le tissu adipeux est innervé par le **système nerveux sympathique**.

Les préadipocytes peuvent se différencier en **adipocytes multiloculaires** matures (Lat. *multus*, nombreux, *loculus*, endroit de taille réduite) de **graisse brune** chez le **fœtus** et le **nouveau-né**. On trouve de la **graisse brune** au niveau du cou, des épaules, du dos, autour des reins et dans la région para-aortique. La graisse brune est presque entièrement perdue au cours de l'enfance. La graisse brune est vascularisée par de **nombreux vaisseaux sanguins** et innervée par des **fibres nerveuses adrénergiques sympathiques.** Le pigment appelé lipochrome et les nombreuses **mitochondries**, riches en cytochromes, donnent à ce type de graisse une couleur brunâtre.

Comme nous l'avons vu précédemment, la principale fonction de la graisse brune est de **convertir l'énergie sous forme de chaleur** (**thermogenèse**) dans un environnement froid afin de protéger le nouveau-né. La thermogenèse assurée par les cellules de la graisse brune requiert deux conditions (Figure 4-13) :

1. La **biogenèse mitochondriale.**
2. L'expression de la **protéine découplante-1** (*uncoupling protein-1*, **UCP-1**).

L'UCP-1 **dissipe** le gradient de protons établi à travers la membrane mitochondriale interne lorsque les électrons cheminent le long de la chaîne respiratoire. L'UCP-1 découple la production d'ATP du mouvement des protons selon leur gradient de concentration, générant ainsi de la chaleur.

Application clinique : l'obésité

L'obésité est un trouble de l'équilibre énergétique. Elle survient lorsque l'énergie emmagasinée dépasse l'énergie dépensée. La prévention de l'obésité par l'organisme, sans tenir compte de l'apport calorique, aboutit à une augmentation du taux de triglycérides circulants et à une accumulation excessive de graisse dans le foie (**stéatose**). Les activités métaboliques des adipocytes ont des conséquences cliniques très importantes. Une augmentation de l'adiposité viscérale est associée à un risque plus grand d'insulino-résistance (voir Chapitre 19), à une **dyslipidémie** (perturbation du bilan lipidique sanguin) et à des troubles cardiovasculaires.

La **leptine**, une protéine de 16 kDa codée par le **gène *ob***, est l'un des produits de sécrétion des adipocytes. La leptine est libérée dans la circulation et agit en périphérie en régulant le poids corporel. La leptine agit sur des cibles hypothalamiques impliquées dans l'appétit et dans l'équilibre énergétique. Les souris déficientes en leptine (*ob/ob*) sont obèses et stériles. Ces deux états sont réversibles lorsqu'on leur administre de la leptine.

Le récepteur de la leptine des cellules-cibles hypothalamiques partage une séquence d'homologie avec les récepteurs de cytokines. Au cours de l'inflammation, la libération des cytokines de type **interleukine-1** et **facteur de nécrose tumorale α** augmente le taux de leptine sérique, ce qui montre que la leptine interagit avec les cytokines pour influencer les réponses à l'infection et les réactions inflammatoires. Les infections, les blessures et l'inflammation régulent positivement l'expression du gène de la leptine et le taux sérique de la protéine. Comme nous le verrons plus loin, la leptine joue un rôle dans la formation de l'os.

Cartilage

Comme le fibroblaste et les adipocytes, le **chondroblaste** dérive d'une cellule mésenchymateuse. Les chondroblastes contiennent des lipides et du glycogène, un RER bien développé (cytoplasme basophile) et un appareil de Golgi. La prolifération des chondroblastes aboutit à la croissance du cartilage.

Comme le tissu conjonctif typique, **le cartilage est constitué de cellules et de MEC entourés par le périchondre.** Le périchondre est formé par une couche de cellules indifférenciées qui peuvent se différencier en chondroblastes.

Contrairement au tissu conjonctif typique, le cartilage **n'est pas vascularisé** et les cellules reçoivent leur nourriture par diffusion à travers la MEC. À tout âge, les chondrocytes ont des besoins nutritionnels importants. Bien qu'ils se divisent rarement dans

le cartilage adulte, ils synthétisent en permanence des molécules pour remplacer une MEC en renouvellement constant, en particulier des protéoglycanes (Figure 4-15).

Croissance du cartilage (chondrogenèse)

Le cartilage croît selon deux mécanismes (Figures 4-16 et 4-17) :

1. Par **croissance interstitielle** (à partir des chondrocytes situés **à l'intérieur du cartilage**, Figure 4-16).
2. Par **croissance appositionnelle** (à partir de cellules indifférenciées situées **à la surface du cartilage** ou **périchondre**, Figure 4-17).

Au cours de la chondrogenèse, les chondroblastes produisent et déposent des fibres de **collagène de type II** et de la MEC (**acide hyaluronique et GAGs**, principalement chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate), jusqu'à ce que les chondroblastes soient séparés et emprisonnés à l'intérieur de cavités de la matrice appelées **lacunes** (Lat. *lacuna*, petit lac). Les cellules prennent ensuite le nom de **chondrocytes**. L'espace situé entre le chondrocyte et la paroi de la lacune observé sur les préparations histologiques résulte d'un artéfact de fixation.

La matrice, en contact étroit avec chaque chondrocyte, forme une structure en panier bleutée (en hématoxyline-éosine), métachromatique ou PAS-positive, appelée **matrice territoriale**.

Chaque groupe de chondrocytes (appelé **groupe isogénique**) enveloppé de matrice territoriale est séparé d'un autre groupe par une large couche de **matrice interterritoriale** peu colorée.

Différents types de cartilage

Il existe trois principaux types de cartilage (Figure 4-18) :

1. Le **cartilage hyalin**.
2. Le **cartilage élastique**.
3. Le **fibrocartilage**.

Le **cartilage hyalin** est le type le plus répandu chez l'homme. Son nom provient de l'aspect transparent de sa matrice (Gr. *hyalos*, verre).

Chez le fœtus, le cartilage hyalin forme la plus grande partie du squelette avant d'être réabsorbé et remplacé par de l'os selon un processus appelé **ossification endochondrale**.

Chez l'adulte, le cartilage hyalin persiste au niveau nasal, laryngé, trachéobronchique et costal. **La surface articulaire des articulations synoviales** (genou, épaule) **est constituée de cartilage hyalin et ne participe pas à l'ossification endochondrale**. Les surfaces articulaires ne sont pas recouvertes d'épithélium.

Le cartilage hyalin contient :

1. Des **cellules** (chondrocytes).
2. Des **fibres** (**collagène de type II** synthétisé par les chondrocytes).
3. De la **MEC** (également synthétisée par les chondrocytes).

Les chondrocytes ont les caractéristiques structurales d'une cellule sécrétant des protéines (RER et appareil de Golgi bien développés, et volumineux nucléole), et stockent des lipides et du glycogène dans leur cytoplasme. Les chondrocytes sont recouverts d'une matrice péricellulaire, entourée respectivement par des matrices territoriale et interterritoriale. Un anneau lacunaire sépare la cellule de la matrice territoriale.

La surface du cartilage hyalin est recouverte par le **périchondre**, une couche fibrocellulaire en continuité avec le périoste recouvrant l'os qui se mêle au tissu conjonctif avoisinant. **Le cartilage articulaire est dépourvu de périchondre.**

Le périchondre est constitué de deux couches :

1. Une **couche externe fibreuse**, contenant des faisceaux de collagène de type I et de l'élastine.
2. Une **couche interne**, appelée **couche chondrogène**, formée par des chondrocytes aplatis alignées tangentiellement à la limite du cartilage.

La MEC contient de l'acide hyaluronique, des protéoglycanes (riches en GAGs de type chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate), et une grande quantité d'eau (70 à 80 % de son poids). L'**aggrécane** est un volumineux protéoglycane caractéristique du cartilage.

Le **facteur de transcription Sox9** est nécessaire à l'expression de composants de la MEC spécifiques du cartilage, comme le collagène de type II et l'aggrécane. Sox9 active l'expression du collagène par le gène *Col2a1*. Une perte de l'expression de Sox9 empêche

Figure 4-18

Le **cartilage hyalin** possède les caractères suivants :

1 Il **n'est pas vascularisé.**

2 Il est entouré de **périchondre** (excepté au niveau du cartilage articulaire). Le périchondre possède une **couche externe fibreuse**, une **couche interne chondrogène** et des **vaisseaux sanguins.**

3 Il est constitué de chondrocytes entourés par des matrices territoriale et interterritoriale contenant du **collagène de type II** interagissant avec des protéoglycanes.

4 On l'observe dans le **squelette provisoire de l'embryon**, dans le **cartilage articulaire**, dans le **cartilage des voies respiratoires** (nez, larynx, trachée et bronches) et dans les **cartilages costaux.**

Le **cartilage élastique** possède les caractères suivants :

1 Il **n'est pas vascularisé.**

2 Il est entouré de **périchondre.**

3 Il est constitué de chondrocytes entourés de matrices territoriale et interterritoriale contenant du **collagène de type II** interagissant avec des protéoglycanes et des **fibres élastiques** qui peuvent être colorées par l'orcéine en microscopie optique.

4 On le trouve au niveau de l'**oreille externe**, de l'**épiglotte** et de la **trompe d'Eustache.**

Le **fibrocartilage** possède les caractères suivants :

1 En général, il **n'est pas vascularisé.**

2 Il est **dépourvu de périchondre.**

3 Il est constitué de **chondrocytes** et de **fibroblastes** entourés de **collagène de type I** et d'une matrice extracellulaire peu rigide. Le fibrocartilage est considéré comme un tissu intermédiaire entre le cartilage hyalin et le tissu fibreux dense.

4 Il prédomine au niveau des **disques intervertébraux**, des **disques articulaires du genou**, du **maxillaire inférieur**, des **articulations sterno-claviculaires** et de la **symphyse pubienne.**

Figure 4-19

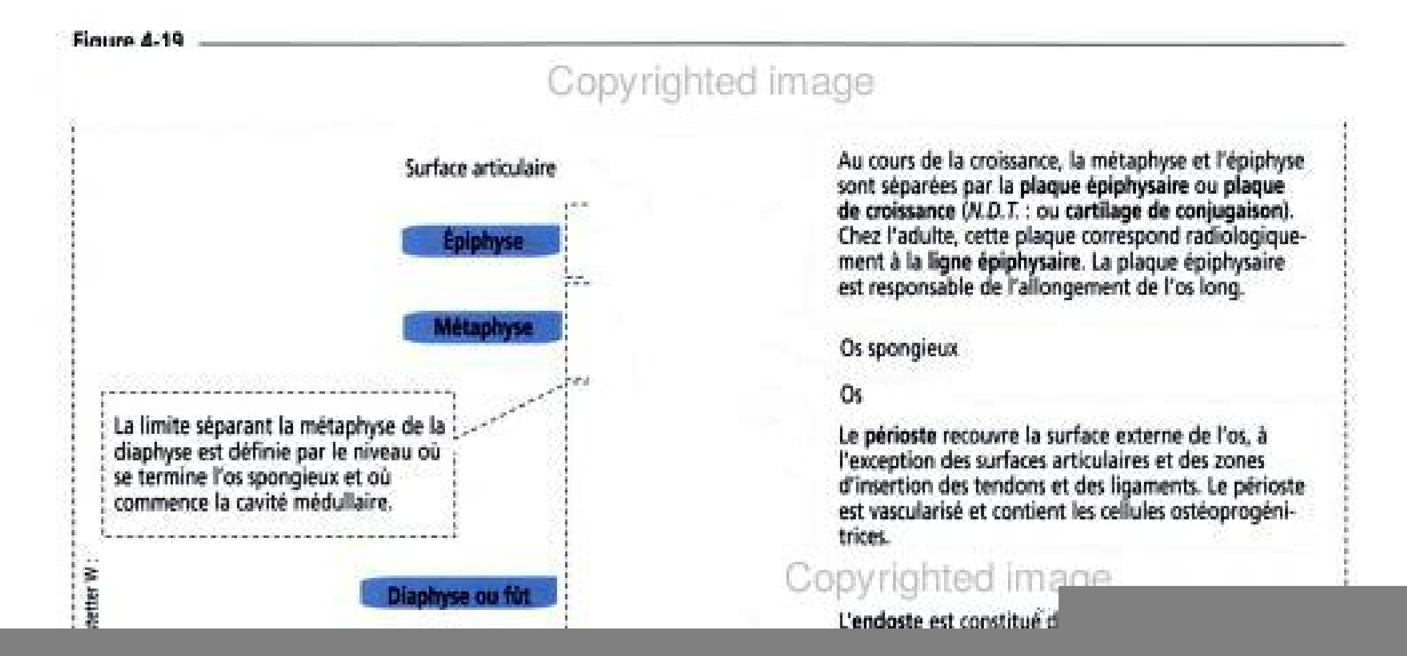

Copyrighted image
Surface articulaire
Épiphyse
Métaphyse
La limite séparant la métaphyse de la diaphyse est définie par le niveau où se termine l'os spongieux et où commence la cavité médullaire.
Diaphyse ou fût
Au cours de la croissance, la métaphyse et l'épiphyse sont séparées par la **plaque épiphysaire** ou **plaque de croissance** (*N.D.T.* : ou **cartilage de conjugaison**). Chez l'adulte, cette plaque correspond radiologiquement à la **ligne épiphysaire**. La plaque épiphysaire est responsable de l'allongement de l'os long.
Os spongieux
Os
Le **périoste** recouvre la surface externe de l'os, à l'exception des surfaces articulaires et des zones d'insertion des tendons et des ligaments. Le périoste est vascularisé et contient les cellules ostéoprogénitrices.
Copyrighted image
L'**endoste** est constitué

Figure 4-20

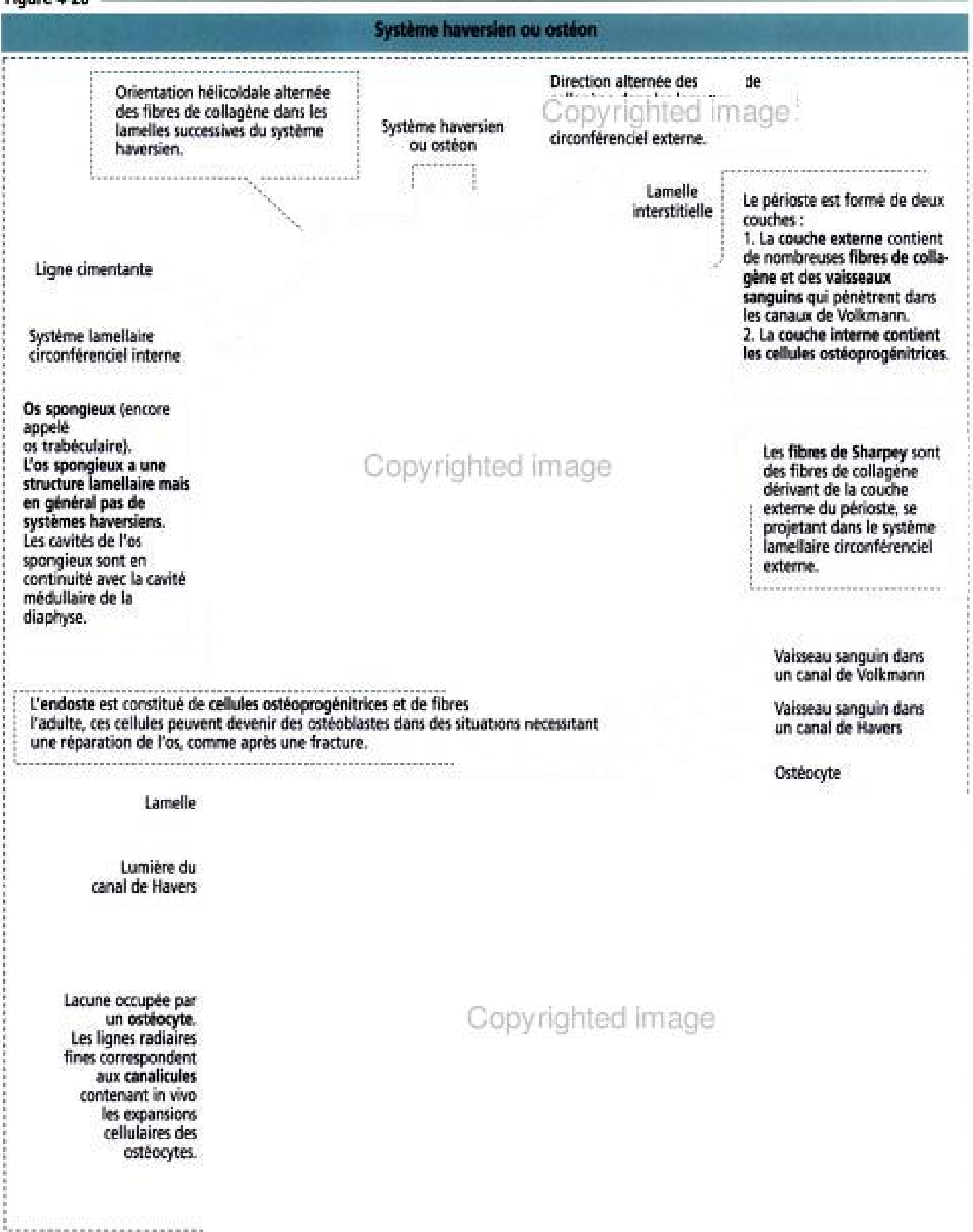

Système haversien ou ostéon
Orientation hélicoïdale alternée des fibres de collagène dans les lamelles successives du système haversien.
Système haversien ou ostéon
Direction alternée des de
Copyrighted image
circonférenciel externe.
Lamelle interstitielle
Le périoste est formé de deux couches :
1. La couche externe contient de nombreuses fibres de collagène et des vaisseaux sanguins qui pénètrent dans les canaux de Volkmann.
2. La couche interne contient les cellules ostéoprogénitrices.
Ligne cimentante
Système lamellaire circonférenciel interne
Os spongieux (encore appelé os trabéculaire). L'os spongieux a une structure lamellaire mais en général pas de systèmes haversiens. Les cavités de l'os spongieux sont en continuité avec la cavité médullaire de la diaphyse.
Copyrighted image
Les fibres de Sharpey sont des fibres de collagène dérivant de la couche externe du périoste, se projetant dans le système lamellaire circonférenciel externe.
Vaisseau sanguin dans un canal de Volkmann
Vaisseau sanguin dans un canal de Havers
L'endoste est constitué de cellules ostéoprogénitrices et de fibres
l'adulte, ces cellules peuvent devenir des ostéoblastes dans des situations nécessitant une réparation de l'os, comme après une fracture.
Ostéocyte
Lamelle
Lumière du canal de Havers
Lacune occupée par un ostéocyte. Les lignes radiaires fines correspondent aux canalicules contenant in vivo les expansions cellulaires des ostéocytes.
Copyrighted image

Figure 4-21

Organisation de l'os compact : l'ostéon ou système haversien

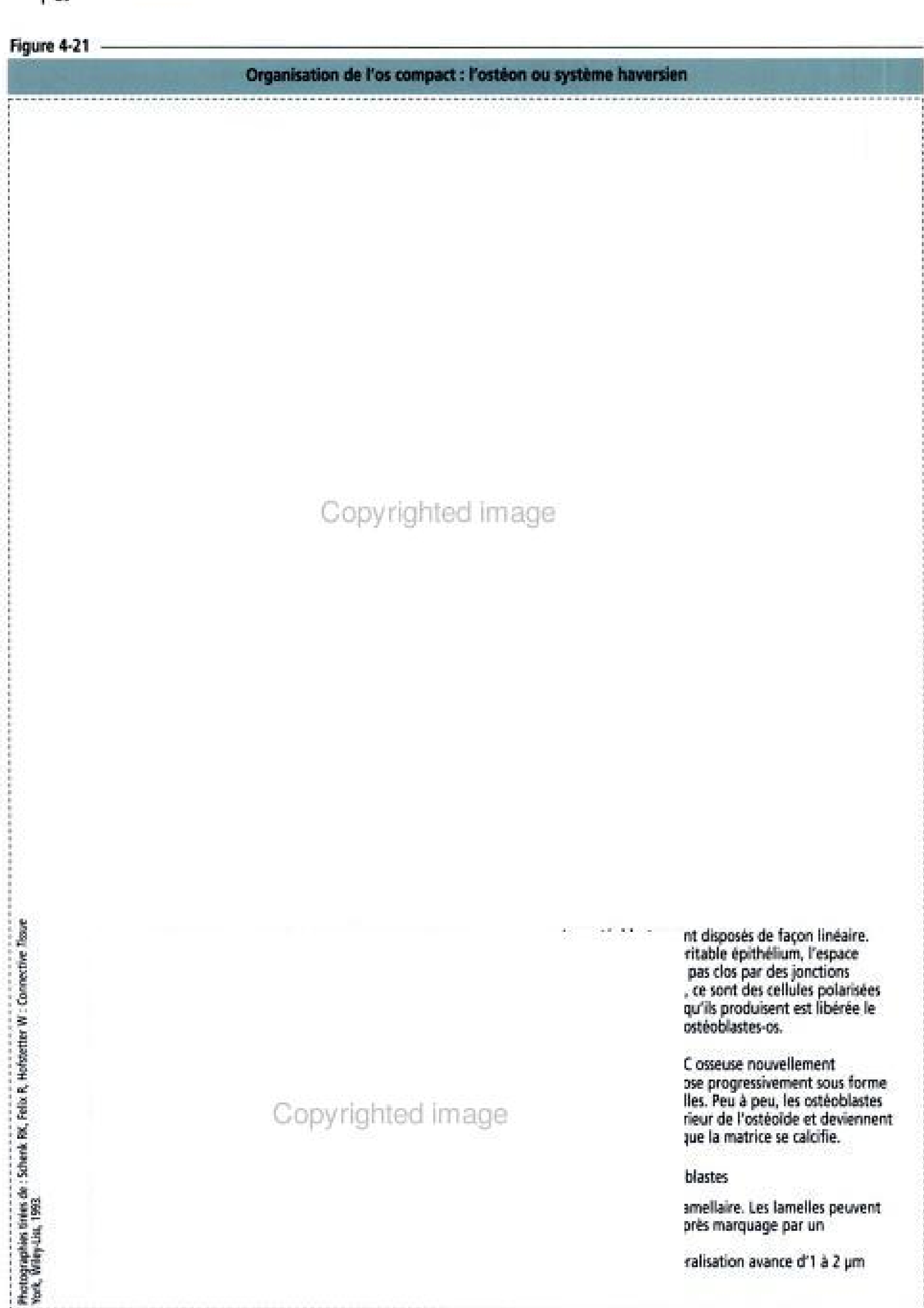


Figure 4-22

Photographie de microscopie électronique tirée de : Cross PC, Mercer KL : Cell and Tissue Ultrastructure. New York, WH Freeman, 1993.

1. **Soutien et protection du corps et des organes.**
2. **Réservoir d'ions calcium et phosphate.**

Différents types de tissu osseux

On distingue deux formes de tissu osseux **en fonction de leur aspect macroscopique** (Figure 4-19) :

1. **L'os compact.**
2. **L'os spongieux.**

L'os compact apparaît comme une masse solide. L'os spongieux est constitué d'un réseau de **spicules osseux** ou **travées** délimitant des espaces emplis de moelle osseuse.

Dans les os longs, comme le fémur, le fût ou **diaphyse** est constitué d'os compact formant un cylindre creux dont l'espace central est appelé **cavité médullaire.**

Les extrémités des os longs, appelées **épiphyses**, sont formées d'**os spongieux** recouvert par une fine coque d'os compact. Pendant la croissance, les épiphyses sont séparées de la diaphyse par une **plaque épiphysaire** cartilagineuse (*N.D.T.* : ou cartilage de conju-

gaison), reliée à la diaphyse par de l'os spongieux. Une région intermédiaire effilée, appelée **métaphyse**, relie l'épiphyse à la diaphyse. **La plaque épiphysaire et l'os spongieux avoisinant représentent la zone de croissance, responsable de l'allongement de l'os qui grandit.**

Les **surfaces articulaires** situées aux extrémités des os longs sont recouvertes de **cartilage hyalin** appelé **cartilage articulaire**. En dehors des surfaces articulaires et des zones d'insertion des tendons et des ligaments, la plupart des os sont recouverts de **périoste**, une couche de tissu conjonctif spécialisé à **potentiel ostéogène**.

La **cavité médullaire** de la diaphyse et les espaces situés à l'intérieur de l'os spongieux sont bordés par l'**endoste**, ayant également un potentiel ostéogène.

On distingue deux types d'os en fonction de l'**organisation microscopique de leur** MEC :

1. L'**os lamellaire**, typique de l'os mature ou compact.
2. L'**os réticulaire**, observé dans l'os en développement.

L'**os lamellaire** est constitué de **lamelles**, essentiellement composées de **matrice osseuse**, une substance minéralisée déposée en couches (lamelles), et d'**ostéocytes** occupant chacun une cavité ou **lacune** possédant des **canalicules** radiaires ramifiés qui pénètrent dans les lamelles des lacunes voisines.

On observe quatre types de structures différentes dans l'os lamellaire (Figure 4-20) :

1. Les **ostéons** ou **systèmes haversiens**, formés de lamelles concentriques autour d'un canal vasculaire longitudinal.
2. Les **lamelles interstitielles**, observées entre les ostéons dont elles sont séparées par une fine couche appelée **ligne cimentante**.
3. Les **lamelles circonférencielles externes**, situées à la face externe de l'os compact, sous le périoste.
4. Les **lamelles circonférencielles internes**, observées à la face interne surmontant l'endoste.

Dans l'os compact, les **canaux vasculaires** possèdent deux orientations respectant celle des structures lamellaires :

1. Les capillaires et les veinules post-capillaires longitudinaux, cheminent au centre de l'ostéon dans un espace appelé **canal de Havers** (Figures 4-20, 4-21 et 4-22).
2. Les canaux de Havers sont interconnectés par des canaux transversaux ou obliques appelés **canaux de Volkmann**, qui contiennent les vaisseaux sanguins provenant de la moelle et, pour certains, du périoste.

Le périoste et l'endoste

Au cours de la croissance embryonnaire et post-natale, le **périoste** est constitué d'une **couche interne** de cellules élaborant l'os (ostéoblastes) en contact direct avec l'os. Cette couche est appelée **couche ostéogène**. Chez l'adulte, le périoste contient des cellules conjonctives inactives conservant leur potentiel ostéogène qu'elles retrouvent en cas de lésion osseuse nécessitant une réparation.

La **couche externe** est riche en vaisseaux sanguins dont certains pénètrent dans les canaux de Volkmann, et d'épaisses fibres de collagène d'ancrage, les **fibres de Sharpey**, qui s'insinuent en profondeur dans les lamelles circonférencielles externes (voir Figure 4-20).

L'**endoste** est constitué de cellules pavimenteuses et de fibres de tissu conjonctif recouvrant les parois de l'os spongieux contenant la moelle osseuse et s'étendant dans l'ensemble des cavités de l'os, y compris les canaux de Havers.

La matrice osseuse

La **matrice osseuse** est constituée de composants **organiques** (35 %) et **inorganiques** (65 %). La matrice osseuse organique contient des **fibres de collagène de type I** (90 %) ; des **protéoglycanes**, riches en **chondroïtine-sulfate** et en **kératane-sulfate**, et de l'**acide hyaluronique** ; et des **protéines de nature non collagène**.

Le **collagène de type I** est la protéine prédominante de la matrice osseuse. Dans l'os lamellaire mature, les fibres de collagène s'organisent de façon très ordonnée, selon une disposition alternée des lamelles concentriques successives, respectant le grand axe du canal de Havers.

Figure 4-24

L'ostéoclaste

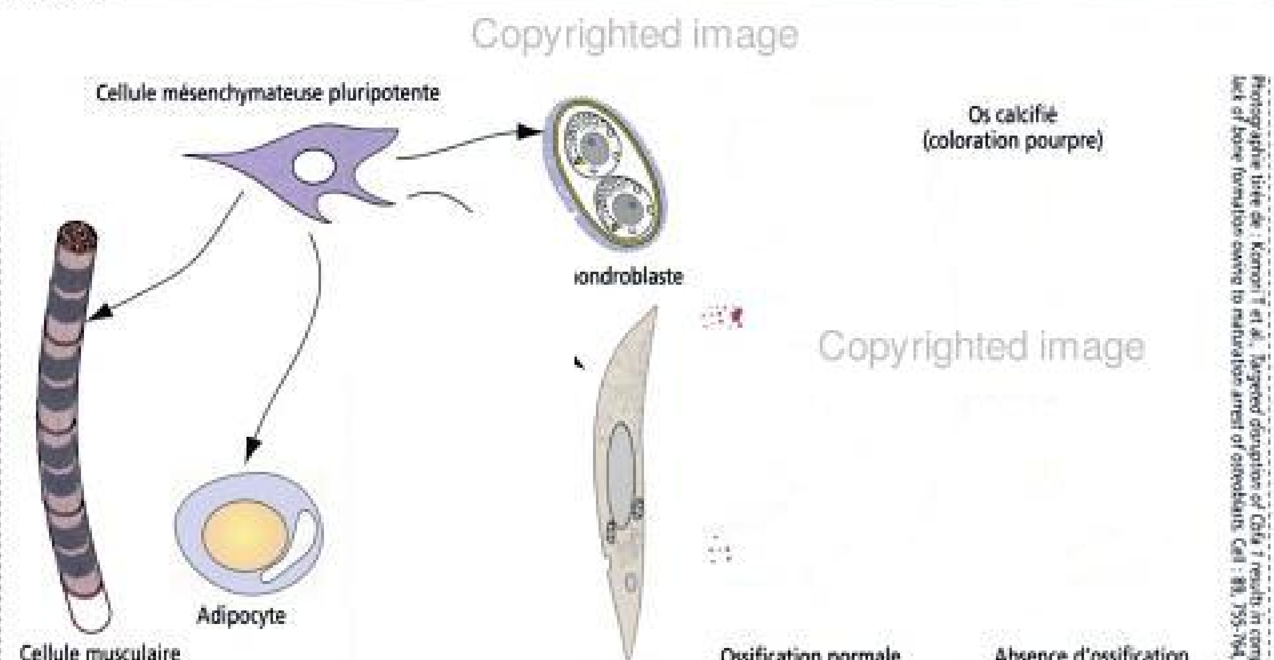
Ostéoclaste vu de l'extérieur, après coloration des filaments d'actine présents au niveau de la zone de scellement.

Remarquez l'épaisseur et la continuité de l'anneau d'actine.

Os

Les protéines matricielles de nature non collagène incluent l'**ostéocalcine**, l'**ostéopontine** et l'**ostéonectine**, synthétisée par les ostéoblastes et ayant pour seule propriété la minéralisation de l'os.

Figure 4-25



Application clinique : contrôle transcriptionnel de la différenciation ostéoblastique

La **formation de l'os** dépend de la synthèse et du dépôt de matrice extracellulaire osseuse par les ostéoblastes. Le **remodelage osseux** résulte de l'activité coordonnée des ostéoblastes et des ostéoclastes et est étroitement régulé par des mécanismes autocrine, paracrine et endocrine (parathormone, calcitonine et stéroïdes sexuels). L'**ostéoporose** est une maladie correspondant à un remodelage osseux dépendant des œstrogènes, dans laquelle la coordination entre les ostéoblastes et les ostéoclastes a disparu et qui aboutit à la réduction de la masse osseuse et à une augmentation du risque de fractures. **Le rôle essentiel d'un ostéoblaste différencié est la minéralisation de la matrice osseuse ou ostéoïde.**

Les ostéoblastes dérivent d'une cellule mésenchymateuse pluripotente donnant naissance aux cellules musculaires, aux adipocytes, aux fibroblastes et aux chondroblastes. Deux gènes spécifiques des ostéoblastes contrôlent la différenciation du progéniteur ostéoblastique :
Cbfa 1 (pour *core-binding factor family*) codant pour un facteur de transcription induisant la différenciation des ostéoblastes et contrôlant l'expression de l'ostéocalcine — et le gène de l'**ostéocalcine**, une protéine sécrétoire exprimée seulement par les ostéoblastes totalement différenciés.

Les souris **déficientes en Cbfa1** ont un squelette constitué de cartilage, sans aucun signe de différenciation ostéoblastique représentée par la formation d'os et la minéralisation.
De plus, du fait que les ostéoblastes régulent la formation des ostéoclastes, les souris déficientes en Cbfa1 sont dépourvues d'ostéoclastes. Les patients atteints de **dysplasie cléidocrânienne** (hypoplasie des clavicules et retard d'ossification des sutures de certains os du crâne) ont une mutation du gène *Cbfa1*.

La **leptine**, peptide synthétisé par les **adipocytes** ayant une affinité de liaison pour son récepteur situé dans l'**hypothalamus**, est également un régulateur de la formation osseuse par son action sur les ostéoblastes, ce mécanisme de contrôle hypothalamique étant encore peu clair à ce jour. Les patients atteints de **lipodystrophie** généralisée (absence d'adipocytes et de graisse blanche) présentent une **ostéosclérose** (durcissement anormal de l'os) et une croissance osseuse accélérée.

La synthèse d'ostéocalcine et d'ostéopontine augmente après stimulation par le métabolite actif de la vitamine D, le 1α,25-dihydroxycholécalciférol. L'ostéocalcine inhibe la fonction ostéoblastique.

L'ostéonectine n'est pas uniquement produite par les ostéoblastes mais est présente dans les tissus subissant un remodelage et une morphogenèse.

La **sialoprotéine osseuse** est également un constituant de la matrice osseuse.

L'**ostéoprotégérine**, le **ligand de RANK** et le **facteur stimulant la formation de colonies de macrophages** sont produits par les ostéoblastes et interviennent dans la régulation de la différenciation des ostéoclastes (voir Figure 4-26).

La **composante inorganique de l'os** est essentiellement représentée par des dépôts de **phosphate de calcium** ayant les caractéristiques de cristaux d'**hydroxyapatite**. Les cristaux sont répartis sur toute la longueur des fibres de collagène et leur assemblage fait intervenir des protéines de nature non collagène.

Constituants cellulaires de l'os

Les os en croissance active contiennent des cellules de deux lignées différentes :

1. La **lignée ostéoblastique**, incluant les **cellules ostéoprogénitrices**, les **ostéoblastes** et les **ostéocytes**.
2. La **lignée monocyte-macrophage-ostéoclaste**.

Les **cellules ostéoprogénitrices** sont d'**origine mésenchymateuse** et ont les **propriétés des cellules souches** : un **pouvoir de prolifération** et une **capacité de différenciation**. Les cellules ostéoprogénitrices se transforment en ostéoblastes par un mécanisme de régulation impliquant des facteurs de croissance et de transcription, et sont présentes dans la couche interne du périoste et l'endoste. Les ostéoblastes deviennent des ostéocytes lorsqu'ils sont piégés à l'intérieur de la matrice minéralisée qu'ils produisent.

Les cellules ostéoprogénitrices persistent après la naissance sous forme de **cellules bordant l'os** ; elles sont réactivées chez l'adulte lors de la réparation de fractures et d'autres lésions.

Ostéoblastes et ostéocytes

Les **ostéoblastes** sont des cellules épithélioïdes de forme cubique ou cylindrique, formant une couche unique recouvrant tous les sites de formation active d'os. Les ostéoblastes sont des cellules hautement polarisées : ils déposent de l'**ostéoïde, matrice organique de l'os non minéralisée**, le long de l'interface entre les ostéoblastes et l'os. Les ostéoblastes initient et contrôlent la minéralisation ultérieure de l'ostéoïde.

En microscopie électronique, les ostéoblastes expriment les caractères typiques de cellules engagées activement dans la synthèse, la glycosylation et la sécrétion de protéines. Leurs produits spécifiques sont le **collagène de type I**, l'**ostéocalcine**, l'**ostéopontine** et la **sialoprotéine osseuse** (voir Figure 4-23). Les ostéoblastes sont le site d'une forte réaction cytochimique faisant intervenir la **phosphatase alcaline**, qui disparaît lorsque les cellules sont piégées dans la matrice et deviennent des ostéocytes. De plus, les ostéoblastes produisent des facteurs de croissance, en particulier des membres de la **famille des protéines morphogénétiques osseuses** induisant l'ostéogenèse.

Lorsque la formation de l'os est achevée, les ostéoblastes s'aplatissent et se transforment en ostéocytes.

Les **ostéocytes**, les cellules les plus matures ou complètement différenciées de la lignée ostéoblastique, assurent le maintien de la MEC de l'os.

Les ostéocytes sont des cellules très ramifiées dont le corps cellulaire occupe de petits espaces, appelés **lacunes**, entre les lamelles. De petits canaux, les **canalicules**, cheminent à travers les lamelles et relient des lamelles voisines. Les prolongements des cellules adjacentes — que l'on observe à l'intérieur des canalicules — sont connectés par des **jonctions communicantes** (*gap junctions*) (voir Figure 4-22).

Les substances nutritives diffusent à partir d'un vaisseau sanguin voisin, à l'intérieur du canal de Havers, par l'intermédiaire des canalicules jusqu'à la lacune.

La vie d'un ostéocyte dépend de ce processus de diffusion de nutriments et la vie de la matrice dépend de l'ostéocyte. Les ostéocytes peuvent rester en vie plusieurs années du moment que leur vascularisation n'est pas interrompue.

Dans l'os compact, 4 à 20 lamelles se disposent de manière concentrique autour du canal de Havers ; elles contiennent un vaisseau sanguin, soit de type capillaire, soit de type veinule post-capillaire.

Application clinique : différenciation ostéoblastique

Les ostéoblastes dérivent d'une cellule mésenchymateuse pluripotente qui est également le précurseur des cellules musculaires, des adipocytes, des fibroblastes et des chondroblastes.

La différenciation de l'ostéoblaste est contrôlée par des facteurs de croissance et de transcription. Plusieurs membres de la **famille des protéines morphogénétiques osseuses** (BMP) et le **facteur de transformation cellulaire β** peuvent réguler le développement embryonnaire et la différenciation de l'ostéoblaste.

Deux gènes spécifiques de l'ostéoblaste régulent la différenciation du progéniteur ostéoblastique (voir Fig. 4-25) : ***Cbfa1*** (pour *c*ore-*b*inding *fa*ctor family) code pour un **facteur de transcription** induisant la différenciation des ostéoblastes et contrôlant l'expression de l'ostéocalcine.

Cbfa1 est l'indicateur le plus précoce et le plus spécifique de l'ostéogenèse et son expression est induite par **BMP7**, suivie par l'expression d'ostéocalcine et d'ostéopontine. L'**ostéocalcine** est une protéine sécrétoire spécifique exprimée uniquement par les ostéoblastes complètement différenciés, sous le contrôle de Cbfa1.

Les **souris déficientes en Cbfa1** se développent jusqu'au terme et ont un squelette uniquement constitué de cartilage. Chez ces souris, on n'observe pas de signes de différenciation ostéoblastique ni de formation d'os. De plus, les souris déficientes en Cbfa1 sont dépourvues d'ostéoclastes. Comme nous le verrons bientôt, les ostéoblastes régulent la formation des ostéoclastes. Parallèlement à ce que l'on observe au niveau du squelette des souris déficientes en Cbfa1, il existe chez l'homme une maladie appelée **dysplasie cléidocrânienne** (CCD). La CCD se caractérise par une hypoplasie des clavicules, un retard d'ossification des sutures de certains os du crâne et des mutations du gène *Cbfa1*.

La **leptine**, un peptide synthétisé par les **adipocytes** ayant une affinité de liaison pour son récepteur **hypothalamique**, régule la formation de l'os par un mécanisme central. Bien que les détails de ce mécanisme de contrôle hypothalamique par la leptine soient encore inconnus, on sait que les souris déficientes en leptine ou en son récepteur

ont une masse osseuse considérablement augmentée par rapport aux souris de type sauvage. De fait, les patients atteints de **lipodystrophie** généralisée (absence d'adipocytes et de graisse blanche) présentent une **ostéosclérose** (augmentation de la dureté de l'os) et une croissance osseuse accélérée.

Ostéoclastes

Les **ostéoclastes** n'appartiennent pas à la lignée des cellules ostéoprogénitrices. En réalité, les ostéoclastes dérivent de **la lignée médullaire progénitrice des monocytes-macrophages**, qui diverge en une **voie progénitrice ostéoclastique**.

Les précurseurs cellulaires des ostéoclastes sont des **monocytes** qui gagnent l'os par la circulation sanguine et fusionnent en cellules plurinucléées avec parfois jusqu'à 30 noyaux pour former des ostéoclastes selon un processus régulé par les ostéoblastes et les cellules de soutien de la moelle osseuse (voir Figure 4-26).

Après s'être attachés à la matrice osseuse cible, les ostéoclastes génèrent un environnement acide clos nécessaire à la résorption osseuse. La résorption osseuse implique tout d'abord la dissolution des composants inorganiques de l'os (déminéralisation osseuse) régulée par une H^+-ATPase (adénosine triphosphatase) en milieu acide, puis la dégradation enzymatique de la composante organique par une protéase lysosomale, la cathepsine K.

Les ostéoclastes jouent un rôle essentiel dans l'os en remodelage et en formation. Ce processus implique la destruction de matrice osseuse en plusieurs sites, suivie par son remplacement d'os néoformé par les ostéoblastes.

L'ostéoclaste est une volumineuse cellule (jusqu'à 100 µm de diamètre) fortement polarisée, occupant une cavité peu profonde appelée **lacune de Howship** ou **compartiment sous-ostéoclastique** (Figure 4-24).

Le domaine cellulaire faisant face à la lacune possède des replis épais de sa membrane plasmique, constituant la **bordure en brosse**. Lorsque la cellule est inactive, la bordure en brosse disparaît et l'ostéoclaste entre en phase de repos. Sur le pourtour de la bordure en brosse — au niveau où la membrane cellulaire est étroitement accolée à l'os, juste au bord de la lacune, des **filaments d'actine** s'accumulent et forment, avec l'**intégrine $\alpha_v\beta_3$**, la **zone de scellement**. La zone de scellement ferme la lacune de résorption osseuse.

Le cytoplasme de l'ostéoclaste est **très riche en mitochondries**, source d'ATP pour alimenter les pompes à protons nécessaires à l'**acidification du compartiment sous-ostéoclastique** et à l'**activation d'enzymes lysosomales** et **non lysosomales** qui en découle.

Les ostéoclastes sont transitoirement actifs en réponse à une demande métabolique de mobilisation du calcium, de l'os vers le sang. L'activité des ostéoclastes est directement régulée par la **calcitonine** (synthétisée par les cellules parafolliculaires ou **cellules C** des follicules thyroïdiens, dérivant de la crête neurale), la **vitamine D_3** et les molécules de régulation produites par les ostéoblastes et les cellules de soutien de la moelle osseuse (voir ci-dessous).

Régulation de la différenciation ostéoclastique

Le **facteur stimulant la formation de colonies de macrophages** (M-CSF) est un produit sécrété par les ostéoblastes. Le M-CSF est nécessaire à la survie et à la prolifération du précurseur des ostéoclastes, le monocyte-macrophage (Figure 4-26). Les **ostéoblastes** et les **cellules de soutien de la moelle osseuse** produisent du **ligand d'activation du facteur nucléaire kappa B** (NF-κB) (RANKL) ayant une affinité de liaison pour le **récepteur RANK**. Nous avons vu dans le Chapitre 3 (Figure 3-8), que le NF-κB est un facteur de transcription hétérodimérique essentiel, activé en réponse à un signal inflammatoire ou immunologique.

L'interaction du récepteur RANK, exprimé à la surface des cellules précurseurs des ostéoclastes, avec RANKL, exprimé à la surface des ostéoblastes, détermine le contact de cellule à cellule nécessaire à la maturation ultérieure du précurseur ostéoclastique. Les ostéoblastes synthétisent de l'**ostéoprotégérine**, une protéine ayant une forte affinité pour RANKL. L'ostéoprotégérine est une protéine soluble jouant le rôle d'un leurre qui se lie avec RANKL, empêchant l'interaction RANK-RANKL. Ainsi, l'**ostéoprotégérine module le processus ostéoclastogène**.

Deux protéines sont essentielles dans la genèse des ostéoclastes :

1. Le M-CSF pousse les macrophages à devenir des **précurseurs d'ostéoclastes en prolifération**.

2. RANKL stimule les cellules induites par le M-CSF pour qu'elles **se différencient** en ostéoclastes fonctionnels.

RANK et RANKL sont des membres de la superfamille de récepteurs et de ligands du **facteur de nécrose tumorale**.

L'**hormone parathyroïdienne (parathormone)** stimule l'expression de RANKL au pouvoir ostéoclastogène. Par ce mécanisme, le pool de RANKL augmente par rapport à l'ostéoprotégérine. Un excès de parathormone augmente l'ostéoclastogenèse (voir Chapitre 19).

Chez la souris mutante *op/op*, l'absence de M-CSF entraîne une **ostéopétrose** (Gr. *osteon*, os ; *petra*, pierre ; *osis*, condition), regroupant des maladies dues à un **dysfonctionnement des ostéoclastes**. En comparaison, l'**ostéosclérose** est une augmentation de la masse osseuse liée à une **augmentation de l'activité des ostéoblastes**. Chez l'homme, l'ostéopétrose se caractérise par une **densité osseuse anormalement élevée** due à l'**absence d'activité ostéoclastique**. Dans les os longs, cet état aboutit à l'**occlusion des espaces médullaires** et à une **anémie**.

Application clinique : ostéoporose et ostéomalacie

L'**ostéoporose** (Gr. *osteon*, os ; *poros*, pore ; *osis*, condition) est définie par une perte de masse osseuse aboutissant à une fragilité de l'os et à un risque élevé de fractures.

La principale cause de l'ostéoporose est la carence en stéroïde sexuel de type **œstrogène** qui survient chez les femmes ménopausées. Dans cette condition, la quantité d'os âgé réabsorbé — due à une **augmentation du nombre des ostéoclastes** — dépasse la quantité d'os néoformé. Ce turn-over accéléré peut être inversé par un traitement œstrogénique et un apport supplémentaire de calcium et de vitamine D. L'ostéoporose et les fractures ostéoporotiques s'observent également chez l'homme.

L'ostéoporose est asymptomatique jusqu'à l'apparition de déformations squelettiques et de fractures (typiquement au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet). Les **vertèbres** sont principalement constituées d'**os trabéculaire** entouré d'une fine couche d'os compact. De ce fait, elles peuvent s'écraser ou s'enfoncer vers l'avant, entraînant des douleurs et une diminution de taille. Les personnes âgées ostéoporotiques sont peu prédisposées à une fracture de hanche à moins qu'elles ne tombent.

Le diagnostic d'ostéoporose se fait radiologiquement ou, surtout, par la mesure de la densité osseuse par la technique DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*, absorptiométrie biphotonique). La DEXA mesure l'absorption de photons à partir d'une source de rayons X pour estimer la quantité du contenu minéral de l'os.

L'**ostéomalacie** (Gr. *osteon*, os ; *malakia*, mollesse) est une maladie caractérisée par une courbure et un ramollissement progressifs des os. Le ramollissement est lié à un défaut de **minéralisation de l'ostéoïde** par carence en vitamine D ou tubulopathie rénale (voir Chapitre 14). Chez le sujet jeune, un défaut de **minéralisation du cartilage** au niveau de la plaque épiphysaire (voir Chapitre 5) provoque un trouble appelée **rachitisme (ostéomalacie juvénile)**. L'ostéomalacie peut résulter d'une carence en vitamine D (par exemple, par malabsorption intestinale) ou d'anomalies héréditaires de l'activation de la vitamine D (par exemple, dans la **déficience en 1α-hydroxylase** d'origine rénale, dans laquelle le calciférol n'est pas converti dans la forme active de la vitamine D, le **calcitriol** ; voir vitamine D dans le Chapitre 19).

5. OSTÉOGENÈSE

Formation de l'os (ostéogenèse ou ossification)

L'os se développe par remplacement d'un tissu conjonctif préexistant. Les deux mécanismes de formation de l'os ou ostéogenèse observés chez l'embryon sont : (1) l'**ossification endomembraneuse**, dans laquelle le tissu osseux se dépose directement dans le tissu conjonctif primitif ou **mésenchyme** (Figures 5-1 et 5-2) et (2) l'**ossification endochondrale** dans laquelle le tissu osseux remplace un **cartilage hyalin** préexistant, ébauche ou modèle de l'os futur (Figures 5-3, 5-4 et 5-5).

Le mécanisme de dépôt de la matrice osseuse est globalement le même au cours de l'ossification endomembraneuse et de l'ossification endochondrale : **un réseau trabéculaire initial ou os spongieux primitif se dépose d'abord avant de se transformer en os mature.** Mais il existe une différence : **dans l'ossification endochondrale, le cartilage est remplacé par de la matrice osseuse.**

Ossification endomembraneuse

Les os de membrane comme les os plats du crâne se développent par ossification endomembraneuse. Ce mécanisme se déroule selon la séquence suivante (Figure 5-1) :

Figure 5-1

1 Les cellules mésenchymateuses s'agrègent sans cartilage intermédiaire. Ce processus est contrôlé par des **signaux de régulation** reposant sur les polypeptides appartenant aux familles **Wnt**, **Hedgehog**, **facteur de croissance des fibroblastes** et **facteur de croissance cellulaire β**.

2 Les cellules mésenchymateuses se différencient en **ostéoblastes**. Un **blastème osseux** se constitue. Au centre de ce blastème, les ostéocytes sont reliés entre eux par leurs prolongements cellulaires formant un **syncytium fonctionnel**. Les ostéoblastes revêtent le blastème osseux en surface.

3 La **matrice osseuse** (ostéoïde) est déposée par les ostéoblastes. Dans un second temps, le **processus de minéralisation** utilise du Ca^{2+}, transporté par les vaisseaux sanguins, aboutissant à la formation du **tissu osseux primaire**. Les **ostéoclastes** initient le remodelage du tissu osseux.

Figure 5-2

Le dépôt continu d'os sur les surfaces trabéculaires aboutit au comblement des espaces intertrabéculaires et, ainsi, à la **formation d'os compact**. Dans d'autres régions, l'épaississement des travées ne se fait pas et le tissu conjonctif présent dans les espaces intertrabéculaires se différencie en **tissu hématopoïétique**. L'os spongieux primaire persiste sous l'appellation d'os spongie

Vaisseau sanguin

Les cellule mésenchyma teuses située près de la surface périostée se condensent pour former le **périoste**.

Couche monocellulaire d'ostéoblaste

Vaisseau sanguir

Travée

1. Le mésenchyme embryonnaire se transforme en un tissu conjonctif richement vascularisé. Des cellules mésenchymateuses analogues aux fibroblastes, incluses dans une matrice extracellulaire gélatineuse contenant des fibres de collagène, se regroupent.

2. Les cellules mésenchymateuses acquièrent la forme cylindrique typique des **ostéoblastes** et commencent à sécréter la **matrice osseuse**. De nombreux centres d'ossification se développent et fusionnent ultérieurement, formant un réseau de **travées** anastomosées ressemblant à une éponge, d'où le nom d'**os spongieux primaire**.

3. Du fait de l'orientation **aléatoire** des fibres de collagène des travées nouvellement formées, l'os endomembraneux primitif est appelé **os réticulaire** — par opposition à l'**os lamellaire** formé ultérieurement au cours du remodelage osseux.

4. Du phosphate de calcium se dépose dans la matrice osseuse qui s'étale par **apposition. Il n'y a pas de croissance osseuse interstitielle.**

5. La minéralisation de la matrice osseuse aboutit à deux nouveaux phénomènes (Figure 5-2) : l'inclusion des ostéoblastes qui deviennent des **ostéocytes** au fur et à mesure de l'épaississement des travées, et l'occlusion partielle des canaux périvasculaires qui assument une nouvelle fonction d'**hématopoïèse** par la transformation des cellules mésenchymateuses en précurseurs sanguins.

Les ostéocytes restent reliés les uns aux autres par des prolongements cytoplasmiques enfermés dans des canalicules, et de nouveaux ostéoblastes naissent des cellules ostéoprogénitrices voisines des vaisseaux sanguins.

Les phases finales de développement incluent :

1. **La transformation de l'os réticulaire en os lamellaire.** Dans l'os lamellaire, les fibres de collagène nouvellement synthétisées s'alignent en faisceaux **réguliers**. Les lamelles se disposent en anneaux concentriques autour d'un vaisseau sanguin central occupant le canal de Havers pour former les **ostéons** ou **systèmes haversiens**. Les os de membrane persistent sous forme d'os spongieux au centre, la **diploë**, enfermée par une couche interne et une couche externe d'os compact.

2. La condensation des couches externe et interne de tissu conjonctif pour former respectivement le **périoste** et l'**endoste**, contenant des cellules fusiformes à potentiel ostéoprogéniteur.

À la naissance, le développement osseux n'est pas achevé et les os du crâne sont séparés par des espaces (**fontanelles**) contenant du tissu ostéogénique. Les os du jeune enfant contiennent à la fois de la matrice osseuse réticulaire et lamellaire.

Ossification endochondrale

L'ossification endochondrale est le processus par lequel les **modèles squelettiques de cartilage** sont remplacés par de l'os. Comme nous venons de le voir, l'ossification endomembraneuse est un mécanisme au cours duquel un **modèle squelettique mésenchymateux** est remplacé par de l'os, sans passer par un stade de cartilage. Les os des membres, la colonne vertébrale et le pelvis dérivent d'un modèle de cartilage hyalin.

Comme dans l'ossification endomembraneuse, un **centre d'ossification primaire** est formé au cours de l'ossification endochondrale (voir Figure 5-3). Contrairement à ce qui se produit dans l'ossification endomembraneuse, ce centre d'ossification dérive de la prolifération de chondrocytes ayant déposé une matrice extracellulaire contenant du collagène de type II.

Rapidement, les chondrocytes de la région centrale parviennent à maturation pour s'hypertrophier et synthétiser une matrice contenant du **collagène de type X**, marqueur des chondrocytes hypertrophiques. Des **facteurs angiogéniques** sécrétés par les chondrocytes hypertrophiques (**facteur de croissance endothélial vasculaire**, VEGF) indui-

Figure 5-3

Ossification endochondrale : centre d'ossification primaire

sent la formation de vaisseaux sanguins provenant du périchondre. Des cellules ostéo-progénitrices et hématopoïétiques sont apportées par les vaisseaux sanguins nouvellement formés.

Ces évènements aboutissent à la constitution du centre d'ossification primaire. Les chondrocytes hypertrophiques subissent le phénomène de l'apoptose tandis que la **calcification de la matrice** prend place dans la partie centrale du fût du modèle cartilagineux.

Dans le même temps, les cellules périchondrales internes expriment leur potentiel ostéogénique, formant une fine **collerette de périoste** (**virole périostée**, ***bone collar***) autour du fût central, la **diaphyse**. Ainsi, le centre d'ossification primaire se retrouve situé à l'intérieur d'un tube osseux. **La collerette périostée formée sous le périoste par ossification endomembraneuse est constituée d'os réticulaire.**

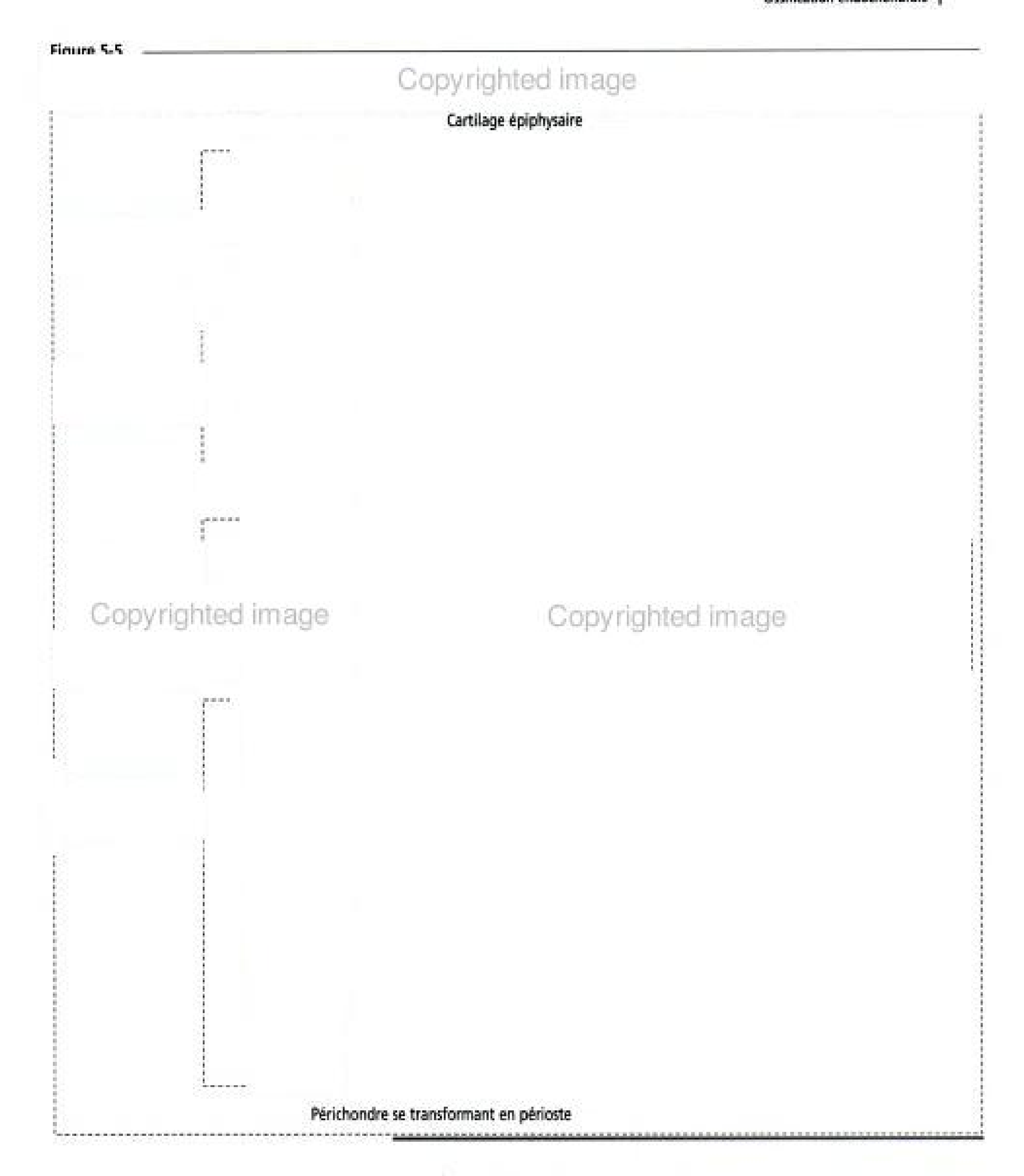
Les évènements suivants correspondent aux étapes ultérieures de l'ossification endochondrale (Figure 5-4) :

1. Les **vaisseaux sanguins** envahissent l'espace préalablement occupé par les chondrocytes hypertrophiques, se ramifient et se dirigent vers chaque extrémité du centre d'ossification. Les extrémités capillaires aveugles s'étendent dans les cavités creusées à l'intérieur du cartilage calcifié.

2. Des **cellules ostéoprogénitrices** et des cellules souches hématopoïétiques gagnent le cœur du cartilage calcifié par l'intermédiaire du tissu conjonctif périvasculaire entourant les vaisseaux sanguins invasifs. Les cellules ostéoprogénitrices se différencient alors en **ostéoblastes** qui s'accumulent à la surface du cartilage calcifié et commencent à déposer de la **matrice osseuse** (**ostéoïde**).

Figure 5-4

Figure 5-5



3. À ce stade de développement, un **centre d'ossification primaire** — défini à la fois par la collerette périostée (**ossification de type endomembaneux**) et le centre d'ossification situé à l'intérieur du modèle cartilagineux — s'organise au niveau de la diaphyse. Des **centres d'ossification secondaires** se développent ensuite dans les **épiphyses**.

La **croissance en longueur des os longs** dépend de la croissance interstitielle du cartilage hyalin tandis que le centre du cartilage est progressivement remplacé par de l'os dans les zones d'ossification équidistantes.

Centres d'ossification secondaires et plaque de croissance épiphysaire

Jusqu'à présent, nous avons décrit le développement des **centres d'ossification primaires** de la **diaphyse** des os longs qui se déroule pendant le troisième mois de la vie fœtale.

Après la naissance, des **centres d'ossification secondaires** apparaissent dans les **épiphyses** (Figure 5-4). Comme dans la diaphyse, l'espace occupé par les chondrocytes hypertrophiques est envahi par des vaisseaux sanguins et des cellules ostéoprogénitrices provenant du périchondre. La plus grande partie du cartilage hyalin de l'épiphyse est remplacé par de l'os spongieux, excepté au niveau du **cartilage articulaire** et d'une zone discoïde mince, la **plaque de croissance épiphysaire** (ou **cartilage de conjugaison**), située

Chondron

le septa longitudinaux sont les premiers sites où les ostéoblastes commencent à déposer de la matrice osseuse (ostéoïde).

Figure 5-8

Ossification endochondrale : zone hypertrophique et zone d'invasion vasculaire

L'ostéoïde

Un bourgeon capillaire, en contact avec les chondrocytes hypertrophiques, a pénétré dans un septum transversal.

Septum transversal de matrice territoriale en cours de minéralisation

entre les épiphyses et la diaphyse. La plaque de croissance épiphysaire est responsable ultérieurement de la croissance en longueur de l'os.

Application clinique : plaque épiphysaire et nanisme

Indian hedgehog (Ihh), un membre de la famille des protéines *Hedgehog* sécrétées par les chondrocytes, **régule la prolifération des chondrocytes de la plaque épiphysaire sur un mode paracrine et retarde leur hypertrophie** (Figure 5-9). Ihh régule également la formation d'os dans la virole périostée. Un défaut d'expression de la protéine Ihh chez des souris mutantes se traduit par un nanisme et par une absence d'ossification endochondrale. **Le rôle essentiel d'Ihh est de maintenir le pool de chondrocytes en prolifération dans la plaque de croissance, en retardant leur hypertrophie.** De plus, Ihh stimule l'expression du **récepteur du peptide lié à la parathormone** (***parathyroid hormone-related peptide*, PTH-RP**) dans les chondrocytes du périchondre voisins de la surface articulaire. Un mécanisme de feed-back entre Ihh et PTH-RP régule l'équilibre entre les chondrocytes prolifératifs et les chondrocytes hypertrophiques.

À la fin de la période de croissance, la plaque de croissance épiphysaire disparaît progressivement, laissant place à un continuum entre la diaphyse et les épiphyses. À

partir du moment où la plaque épiphysaire a disparu, à la puberté, aucune croissance ultérieure de l'os en longueur n'est possible.

Différentes zones d'ossification endochondrale

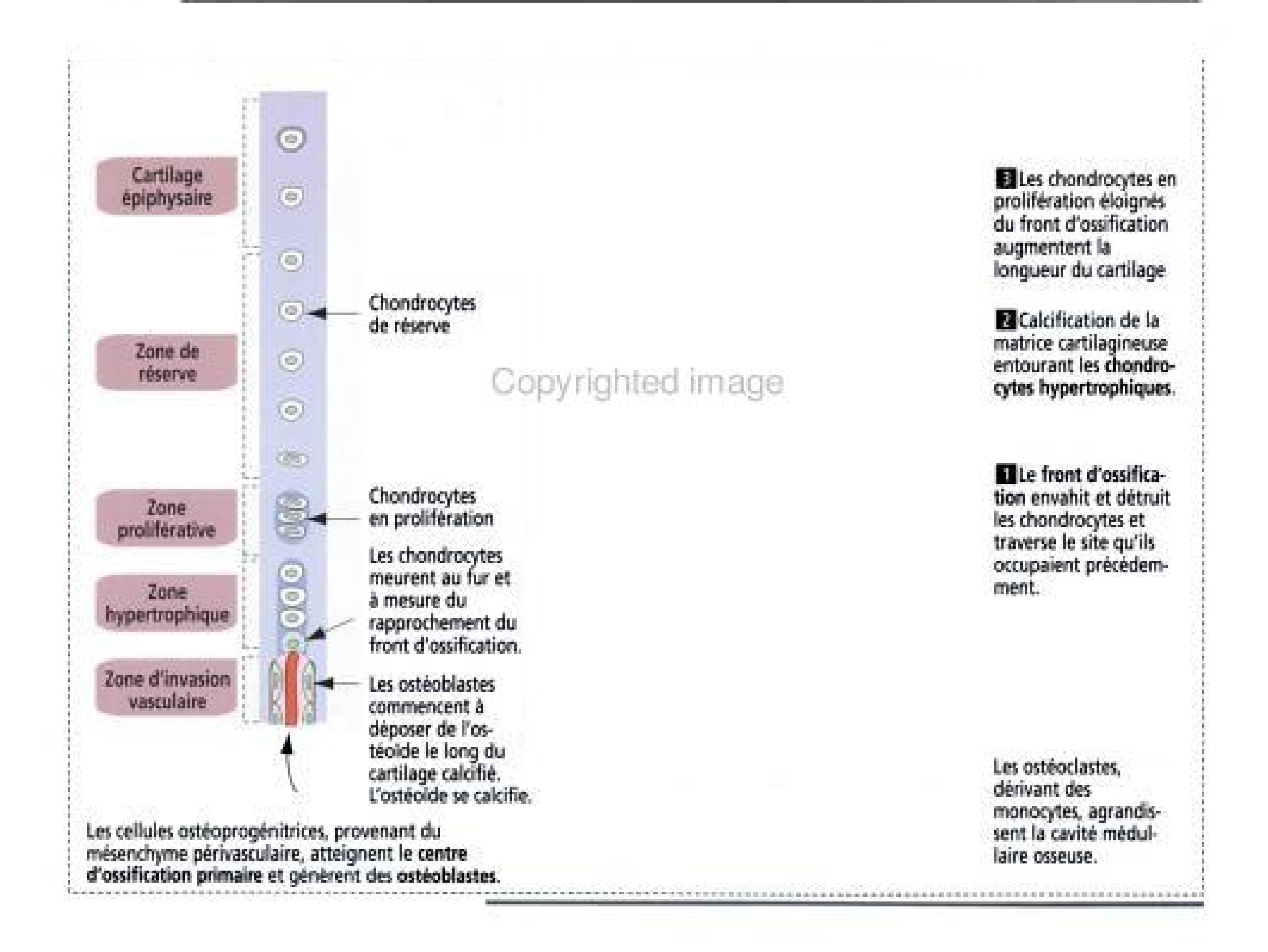
Comme nous l'avons vu (Figure 5-4), le dépôt d'os dans le centre de la diaphyse est précédé par un processus d'érosion du modèle de cartilage hyalin. Ce centre d'érosion, appelé **centre d'ossification primaire**, s'étend longitudinalement dans les deux directions opposées du modèle, parallèlement à la formation de la collerette osseuse.

La collerette osseuse apporte de la résistance à la partie centrale de la diaphyse ou fût tandis que le cartilage est affaibli par son élimination progressive précédant son remplacement par de l'os.

Les processus continus d'érosion du cartilage et de dépôt d'os peuvent être observés sur des préparations histologiques (Figure 5-5). On distingue **quatre zones principales**, en partant de l'extrémité du cartilage vers la zone d'érosion :

1. La **zone de réserve** est une région constituée de cartilage hyalin primitif et est responsable de la croissance en longueur de l'os tandis que les processus d'érosion et de dépôt osseux se poursuivent. On peut retenir que les chondrocytes « fuient » la zone de réserve au fur et à mesure que l'érosion contrôlée par les ostéoclastes les en « **chassent** » (voir Figures 5-6 et 5-10).

2. La **zone proliférative** est caractérisée par une prolifération active des chondrocytes s'alignant en **colonnes** cellulaires parallèles au grand axe du modèle cartilagineux. Cette



zone active sur le plan mitotique représente la zone de « fuite en avant » du cartilage, un mécanisme aboutissant à l'allongement de l'os (voir Figures 5-6 et 5-7). Nous avons vu précédemment comment **Ihh** et **PTH-RP** régulaient la population des chondrocytes hypertrophiques pour induire l'activité des plaques de croissance jusqu'à la puberté (Figure 5-9).

3. La **zone hypertrophique** est caractérisée à la fois par l'**apoptose des chondrocytes** et par la **calcification** de la matrice territoriale entourant les colonnes de chondrocytes ayant au préalable proliféré (voir Figures 5-6 et 5-7). La sécrétion de collagène de type X est un marqueur des chondrocytes hypertrophiques au cours du processus d'ossification endochondrale.

Les chondrocytes de cette zone ont une taille significativement augmentée (hypertrophiques). De ce fait, les septa séparant des colonnes adjacentes apparaissent plus fins en raison de l'effet de compression provoqué par les chondrocytes hypertrophiques. Une calcification provisoire commence dans les **septa longitudinaux**. La couche la plus profonde, proche de la zone d'invasion vasculaire, est en contact avec l'extrémité aveugle des bourgeons capillaires (Figure 5-8) provenant de la cavité médullaire osseuse occupée par les cellules hématopoïétiques (voir Chapitre 6).

4. La **zone d'invasion vasculaire** est l'endroit où les vaisseaux sanguins pénètrent dans les septa transversaux, apportant avec eux les **cellules ostéoprogénitrices** en migration. On rappelle que les chondrocytes hypertrophiques sécrètent du **VEGF** pour stimuler l'angiogenèse dans cette région (voir Figure 5-9).

Les cellules ostéoprogénitrices donnent naissance à des ostéoblastes qui commencent à recouvrir les faces exposées des axes de cartilage calcifiés (colorés en bleu — basophiles — sur la photographie de microscopie optique de la Figure 5-8) et à déposer de l'**ostéoïde** (colorée en rose — acidophile — à la Figure 5-8). L'ostéoïde contient de nombreuses fibres de collagène de type I incluses dans de la matrice extracellulaire.

Les axes de cartilage sont progressivement remplacés par de l'os. Le dépôt d'ostéoïde marque le début de l'ostéogenèse et se traduit par la formation de **spicules osseux**, et plus tard de **travées**. Ainsi, de l'**os spongieux** apparaît dans la partie centrale du modèle cartilagineux.

Au fur et à mesure de l'avancée du processus d'ossification vers les zones de prolifération adjacentes (un effet de « chasse »), la cavité médullaire osseuse s'agrandit à cause de l'élimination du cartilage et de l'érosion des spicules d'os nouvellement formé, par les ostéoclastes. On rappelle que la collerette périostée croît en longueur et en épaisseur (par croissance appositionnelle) à la partie centrale de la diaphyse et compense la perte d'os endochondral, tout en renforçant l'ébauche cartilagineuse progressivement érodée.

La zone de réserve se maintient grâce à la poursuite des divisions cellulaires et est responsable d'une croissance continue de l'os en longueur par l'intermédiaire de la plaque de croissance épiphysaire, qui persiste entre la diaphyse et l'épiphyse. De la puberté à l'âge adulte, la **plaque de croissance épiphysaire** diminue de taille pour ne subsister que sous forme d'une **ligne épiphysaire**, stade à partir duquel l'os long perd toute capacité d'allongement ultérieur.

Une fois le processus d'ossification endochondrale achevé, l'organisation générale d'un os long est remodelée par la combinaison d'un phénomène de **résorption** assurée par les **ostéoclastes** dans certaines régions et de dépôt d'os nouvellement synthétisé ailleurs. Finalement, l'os spongieux est remplacé par de l'os compact, selon un processus au cours duquel les ostéoblastes produisent des couches d'os se chevauchant les unes les autres, appelées lamelles, autour de cavités longitudinales occupées par des vaisseaux sanguins. De ce fait, un système concentrique de lamelles osseuses encercle un vaisseau sanguin « piégé » à l'intérieur d'un canal, pour constituer un **système haversien primitif**.

On trouve dans la littérature certaines variations dans la classification des zones d'ossification endochondrale. Les appellations « de réserve », « proliférative », « hypertrophique » et « d'invasion vasculaire » résumées précédemment sont seulement destinées à vous guider à travers les processus complexes de formation de l'os et à vous aider à comprendre les mécanismes de réparation osseuse.

Croissance en largeur de la diaphyse

Tandis que l'os s'allonge, de nouvelles couches d'os sont ajoutées à la partie externe de la diaphyse par croissance appositionnelle. Ainsi, l'épaisseur de la diaphyse augmente. L'érosion simultanée de la paroi interne de la diaphyse se traduit par un élargissement de la cavité médullaire.

De l'os nouvellement synthétisé, sous forme de systèmes haversiens, se dépose sous le périoste à partir de sa couche ostéogène. La surface de la diaphyse possède des **crêtes longitudinales** séparées les unes des autres par des **rainures**. Le périoste contient des vaisseaux sanguins.

On observe la séquence suivante (Figure 5-11) :

1. Les crêtes et les rainures sont bordées d'ostéoblastes qui prolifèrent et déposent de l'ostéoïde. Ainsi, les crêtes croissent les unes vers les autres et emprisonnent un vaisseau périosté à l'intérieur d'un tunnel. Les capillaires périostés longitudinaux voisins situés dans des tunnels sont connectés par des vaisseaux sanguins transversaux. Ceux-ci deviennent une partie des **canaux de Volkmann. Contrairement aux canaux de Havers, les canaux de Volkmann ne sont pas entourés de lamelles concentriques.**

2. Les ostéoblastes bordant le tunnel déposent de nouvelles lamelles et transforment le tunnel en un système haversien, constitué d'un vaisseau sanguin central entouré de lamelles.

3. La croissance appositionnelle dépose continuellement des lamelles sous le périoste, dans la région corticale de la diaphyse, constituant les **lamelles circonférencielles externes.** Ce processus de modelage fait intervenir les ostéoclastes qui érodent l'os à la limite entre l'ostéon et les lamelles circonférencielles externes. De ce fait, des lamelles interstitielles remplissent les espaces situés entre les ostéons et ce qui reste du système lamellaire circonférenciel externe.

Figure 5-11

Canal perforant

Périoste

Crête

Rainure

Convergence des crêtes opposées

Capillaire périosté

1 Un nouveau système haversien se développe sous le périoste. Des crêtes longitudinales se forment le long de la diaphyse et les cellules du périoste se différencient en ostéoblastes. On voit un capillaire périosté dans la rainure. L'os nouvellement synthétisé aboutit au rapprochement de deux crêtes voisines.

2 Les crêtes fusionnent et la rainure devient un tunnel emprisonnant le vaisseau sanguin.

sion des crêtes

Canal de Havers

Lamelle isseuse incienne

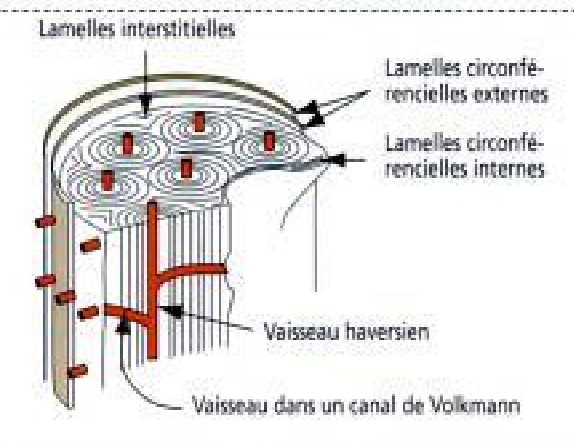
Nouvelle lamelle osseuse

3 De nouvelles lamelles osseuses se déposent autour du tunnel qui se transforme en canal haversien contenant un vaisseau sanguin.

L'ostéon s'élargit par croissance appositionnelle

[illegible] de Volkmann

4 Le vaisseau haversien continue à recevoir du sang par l'intermédiaire des canaux de Volkmann qui s'étendent obliquement à travers la diaphyse. Remarquez les lamelles concentriques entourant le vaisseau haversien. De nombreux systèmes haversiens se forment par croissance appositionnelle, aboutissant à l'élargissement du fût de l'os. La cavité médullaire s'élargit en parallèle.



5 Lorsque l'os a atteint sa taille définitive, les lamelles circonférencielles externes et internes constituent les limites de l'os compact constitué de systèmes haversiens. On trouve des lamelles interstitielles entre les systèmes haversiens.

Les lamelles interstitielles représentent les résidus des systèmes haversiens préexistants remplacés par de nouveaux systèmes haversiens lors du remodelage. Le remodelage survient tout au long de la vie et fait partie du maintien de l'intégrité de l'os normal.

Lorsqu'un système haversien est formé par l'activité des ostéoblastes, un autre système est détruit par les ostéoclastes, puis remplacé ou reconstruit.

4. Les ostéoblastes bordant la face interne développent un système de **lamelles circonférencielles internes** selon un mécanisme analogue à celui des lamelles circonférencielles externes, excepté le fait que les vaisseaux sanguins emprisonnés dans les tunnels ne proviennent pas du périoste mais correspondent à des branches de l'artère nourricière formée, au départ, à partir d'un bourgeon périosté, comme nous l'avons vu précédemment.

Application clinique : ostéopétrose, rachitisme et fibrodysplasie ossifiante progressive

Le processus d'ossification inclut la **croissance**, le **modelage** et le **remodelage** (turn-over) de l'os, mécanismes régulés par les ostéoblastes et les ostéoclastes sous le contrôle de l'**hormone parathyroïdienne** et de la **vitamine** D_3. **De nombreuses conditions peuvent altérer le squelette en affectant le remodelage osseux à médiation cellulaire ou en perturbant la minéralisation de la matrice extracellulaire.**

L'**ostéopétrose** (« os de pierre ») regroupe des maladies héréditaires caractérisées par des **anomalies de la fonction des ostéoclastes**. L'os est anormalement fragile et se casse

comme une pierre tendre. Le canal médullaire ne se développe pas et la plus grande partie de l'os est de structure réticulaire du fait de l'absence de remodelage.

Nous avons déjà parlé d'une mutation du gène du M-CSF ou CSF-1 (*colony-stimulating factor-1*) dont l'expression est nécessaire à la formation des ostéoclastes (voir le paragraphe « Os » dans le Chapitre 4). Une variante clinique de l'ostéopétrose, encore appelée **ostéopétrose de type II** ou **maladie d'Albers-Schönberg**, est due à un déficit en **anhydrase carbonique II**, indispensable aux ostéoclastes pour accumuler des ions H^+ dans les lacunes de résorption de Howship et acidifier l'environnement pour activer les enzymes lysosomales sécrétoires.

Le **rachitisme** et l'**ostéomalacie** appartiennent à un groupe d'ostéopathies caractérisées par un **défaut de minéralisation de la matrice osseuse** (ostéoïde), le plus souvent lié à une **carence en vitamine D_3. Le rachitisme s'observe chez l'enfant et se traduit par des déformations squelettiques. L'ostéomalacie touche l'adulte et est liée à une faible minéralisation de la matrice osseuse.**

L'**ostéoporose** correspond à une augmentation de la porosité de l'os, résultant d'une diminution de la masse osseuse. L'ostéoporose prédispose aux fractures. Les formes **sénile** et **post-ménopausique** en sont les plus fréquentes. L'ostéoporose post-ménopausique est liée à un **déficit en œstrogènes** qui accélère la perte de substance osseuse. Celle-ci peut être combattue par un traitement œstrogénique de substitution.

La **fibrodysplasie ossifiante progressive** (FOP) est une maladie héréditaire du tissu conjonctif. Les signes cliniques principaux consistent en des **malformations squelettiques** et une **ossification des tissus mous** (muscles du cou et du dos ; Figure 5-12). Cette formation d'os ectopique touche également les ligaments, les fascia, les aponévroses, les tendons et les capsules articulaires. La formation d'os aberrante survient chez les patients atteints de FOP lorsque les **lymphocytes** présents sur les sites concernés synthétisent de la **protéine osseuse morphogénétique de type 4** en excès, substance qui contribue au développement du squelette de l'embryon normal.

Articulations

Les os sont reliés les uns aux autres par des articulations qui permettent le mouvement. Les **synarthroses** sont les articulations permettant des mouvements très réduits ou pas de mouvement du tout (os du crâne ; côtes et sternum). Les **amphiarthroses** autorisent des mouvements de faible amplitude (corps vertébraux et disques intervertébraux). Les **diarthroses** permettent les libres mouvements.

Dans une **diarthrose**, une **capsule** relie les extrémités osseuses. La capsule est bordée en dedans par une **membrane synoviale** limitant la cavité articulaire ou cavité synoviale. La cavité synoviale contient un **liquide** nécessaire à la réduction des frottements entre les cartilages hyalins recouvrant deux surfaces articulaires opposées.

Le cartilage articulaire a une structure quasi-identique à celle du cartilage hyalin typique, hormis le fait qu'il est **dépourvu de périchondre** et qu'il possède une organisation particulière de ses fibres de collagène, sous forme d'arceaux se chevauchant les uns les autres. Ces arceaux de collagène résistent aux pressions mécaniques s'exerçant sur les surfaces articulaires.

La **capsule articulaire** est constituée de **deux couches** : une couche externe de tissu conjonctif dense contenant des vaisseaux sanguins et des nerfs, et une couche interne, appelée **membrane synoviale**. La face interne de la membrane synoviale est recouverte d'une ou deux couches de **cellules synoviales** adhérant au tissu conjonctif (Figure 5-13). Il existe deux classes de cellules synoviales : (1) **les cellules synoviales de type A ressemblant à des macrophages** et (2) **les cellules synoviales de type B ressemblant à des fibroblastes**. Il n'existe pas de membrane basale entre les cellules synoviales et le tissu conjonctif. Le tissu conjonctif possède un riche réseau de **capillaires fenêtrés**.

Le **liquide synovial** est un mélange de produit des cellules synoviales et d'ultrafiltrat d'origine capillaire. Il est riche en **acide hyaluronique**, en **glycoprotéines** et en **leucocytes**.

Application clinique : polyarthrite rhumatoïde

La **polyarthrite rhumatoïde** est une maladie inflammatoire chronique fréquente détruisant les articulations, qui débute par une prolifération anormale de la membrane synoviale, aboutissant à l'érosion du cartilage articulaire et à la destruction de l'os sous-jacent.

L'événement initial est l'activation de lymphocytes T CD4+ par un antigène quelconque. Les cellules T CD4+ stimulent la production de **facteur de nécrose tumorale-α** (TNF-α), d'**interleukine-1** (**IL-1**) et d'**interleukine-6** (**IL-6**), et la sécrétion de **métalloprotéases**, par les monocytes, les macrophages et les cellules synoviales de type fibroblastique. Les cellules T CD4+ activées induisent les cellules B à se différencier en **plasmocytes** pour produire des immunoglobulines et du **facteur rhumatoïde**.

TNF-α, IL-1 et IL-6 sont des cytokines clés dans l'induction de l'inflammation de la polyarthrite rhumatoïde (Figure 5-14). On peut détecter du TNF-α et de l'IL-1 dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. TNF-α et IL-1 stimulent les cellules synoviales de type fibroblastes, les ostéoclastes et les chondrocytes, pour qu'ils libèrent des métalloprotéases matricielles détruisant le cartilage et l'os.

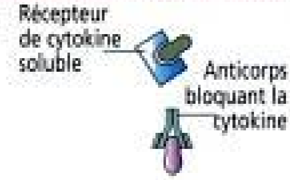
Figure 5-14

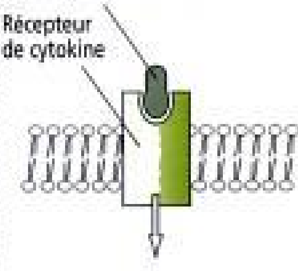
La **membrane synoviale** est normalement constituée d'un revêtement d'une ou deux couches de cellules synoviales et d'un tissu conjonctif lâche sous-jacent.
Les cellules synoviales sont de **type A (cellules synoviales de type macrophage)** ou de **type B (cellules synoviales de type fibroblaste)**

Membrane synoviale dans la polyarthrite rhumatoïde

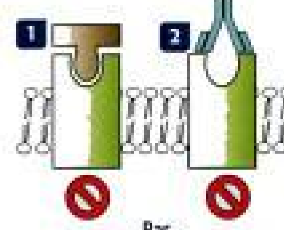
Dans la **polyarthrite rhumatoïde**, la membrane synoviale s'épaissit par prolifération (hyperplasie) et gonflement (hypertrophie) des cellules synoviales de revêtement. Une membrane synoviale pourvue de nombreuses villosités se développe. Des cellules T et B et des plasmocytes infiltrent le tissu conjonctif de la membrane synoviale. On peut trouver des cellules T et des macrophages dans le liquide synovial.

Neutralisation des effecteurs pro-inflammatoires dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

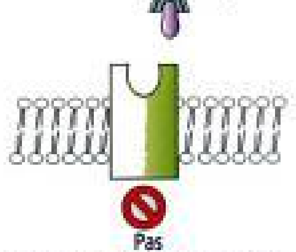




La fixation du facteur de nécrose tumorale-α et des interleukines 1 et 6 sur leurs récepteurs déclenche la production de molécules inflammatoires effectrices par les cellules synoviales. Les effecteurs pro-inflammatoires entraînent la destruction progressive de l'articulation (érosion du cartilage et de l'os).



Les cytokines pro-inflammatoires ne peuvent se fixer sur leur récepteur car des antagonistes du récepteur ou un anticorps monoclonal occupent les sites de fixation des cytokines pro-inflammatoires produites par les cellules synoviales. Les cellules synoviales ne produisent plus d'effecteur pro-inflammatoire.



Un récepteur de cytokine soluble (étanercept) ou un anticorps monoclonal dirigé contre une cytokine pro-inflammatoire (infliximab) empêche la fixation de la cytokine sur son récepteur. Les cellules synoviales ne produisent plus d'effecteur pro-inflammatoire.



Des cytokines anti-inflammatoires se fixent sur le récepteur de cytokine et inhibent l'expression des effecteurs pro- inflammatoires.

La neutralisation des cytokines pro-inflammatoires par des récepteurs solubles ou des anticorps monoclonaux est couramment utilisée dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La Figure 5-14 résume les stratégies thérapeutiques essentielles visant à supprimer l'inflammation et à prévenir la destruction d'une articulation.

6. SANG ET HÉMATOPOÏÈSE

Sang

Le sang est un tissu conjonctif spécialisé constitué de **cellules** et de **plasma**. Ces composants peuvent être séparés par centrifugation si le sang est prélevé sur anticoagulant. Les érythrocytes (globules rouges, GRs) sédimentés représentent environ 45 % du volume sanguin. Ce volume érythrocytaire exprimé en pourcentage est l'**hématocrite**. Au-dessus des globules rouges, on trouve la **couche leuco-plaquettaire** (*buffy coat*) contenant les **leucocytes** (globules blancs) et les **plaquettes**. La fraction de surnageant translucide surmontant les globules rouges sédimentés correspond au plasma. Chez l'adulte sain, le volume sanguin est **de 5 à 6 litres**.

Plasma

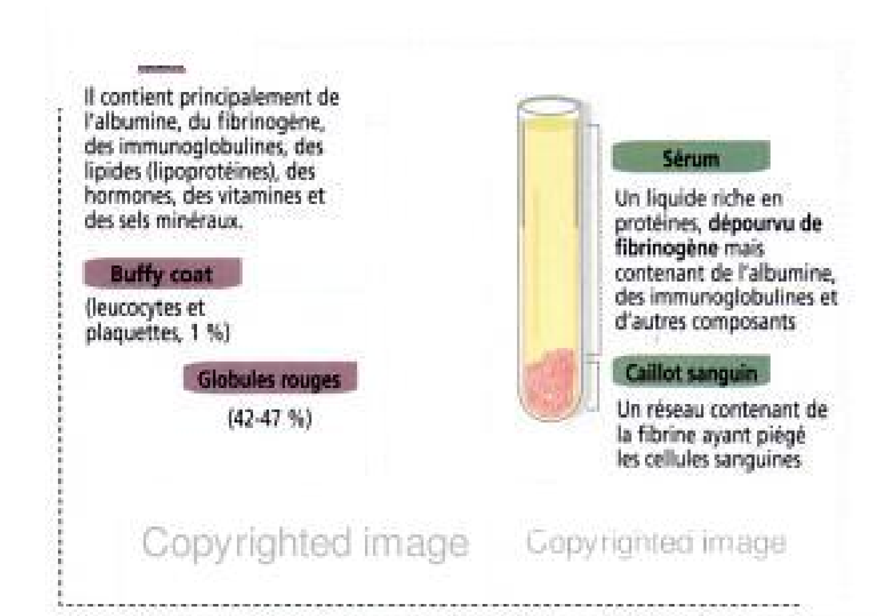
Le plasma est le constituant liquidien du sang (Figure 6-1). Le plasma contient des sels minéraux et des composants organiques (incluant des acides aminés, des lipides, des vitamines, des protéines et des hormones). En l'absence d'anticoagulants, les éléments cellulaires du sang (*N.D.T.* : ou éléments figurés) forment, avec les protéines plasmatiques (principalement le **fibrinogène**), un caillot dans le tube de prélèvement. La partie liquidienne est appelée **sérum** et correspond essentiellement à du plasma dépourvu de fibrinogène.

Éléments figurés du sang
Globules rouges (érythrocytes ou hématies)

Les GRs, encore appelés érythrocytes (Gr. *erythros*, rouge ; *kytos*, cellule), sont des cellules de forme bi-concave, anucléées, mesurant **7 à 8 µm** de diamètre (avant fixation). Les GRs ne contiennent pas d'organites et sont seulement constitués d'une membrane plasmique, de son cytosquelette sous-jacent, d'hémoglobine et d'enzymes glycolytiques.

Les GRs (nombre moyen : 4 **20 jours.** Les GRs vieillis sont éliminés par phagoc… s la rate. Les GRs sont remplacés dans la circulation par des **réticulocytes**, qui achèvent leur synthèse d'hémoglobine et leur maturation dans les deux premiers jours suivant leur mise en circulation. Les réticulocytes représentent 1 à 2 % des GRs circulants. Les GRs transportent l'oxygène et le dioxyde de carbone, et ne sortent pas du système circulatoire.

6-1



Application clinique : cytosquelette et anomalies de l'hémoglobine

L'**elliptocytose** et la **sphérocytose** sont des anomalies de forme des GRs dues à des défauts du cytosquelette. L'**elliptocytose**, une maladie autosomique dominante caractérisée par la présence de GRs ovalaires, est liée à un défaut d'auto-assemblage des sous-unités de spectrine, à une fixation anormale de la spectrine à l'ankyrine, à un déficit en protéine 4.1 et à une glycophorine anormale (Figure 6-2). La **sphérocytose** est également une maladie autosomique dominante liée à une anomalie de la **spectrine**. Les signes

Antigène D

Globules maternels

Barrière placentaire

Hémolyse

cliniques essentiels de l'elliptocytose et de la sphérocytose sont une **anémie**, un **ictère** et une **splénomégalie** (hypertrophie de la rate). La **splénectomie** représente le traitement habituel, puisque la rate est le site de destruction principal des elliptocytes et des sphérocytes.

Des anomalies génétiques de l'hémoglobine ($\alpha_2\beta S_2$) sont les causes de la **drépanocytose (anémie à hématies falciformes)** et des **thalassémies** (Gr. *thalassa*, mer ; observées chez les populations vivant le long des côtes grecques et italiennes). La **drépanocytose** résulte d'une mutation ponctuelle dans laquelle une **valine** est remplacée par un **acide glutamique** en 5 de la chaîne de globine β. Les tétramères d'hémoglobine anormale (Hb S) et se polymérisent dans les globules rouges désoxygénés, transformant le bi-concave en une cellule en forme de faux rigide et moins déformable. S une **anémie hémolytique chronique** sévère et une **obstruction** (voir « Rate » dans le Chapitre 10).

Les des anémies héréditaires caractérisées par un défaut de ou β du tétramère d'hémoglobine normal ($\alpha_2\beta_2$). Les désignés par la chaîne de globine anormale : syndromes thalassémiques sont définis par une de la molécule d'hémoglobine et par une hémolyse.

fœtale

une du nouveau-né induite par des liée à une incompatibilité de groupe sanguin entre la mère et le fœtus. Cette incompatibilité survient lorsque le fœtus hérite de déterminants anti-qui sont étrangers à sa mère. Les antigènes de groupe ABO et Rh sont d'un particulier.

La mère s'immunise vis-à-vis des antigènes de groupe sanguin des **globules rouges** qui peuvent gagner la circulation maternelle au cours du dernier trimestre de la grossesse (lorsque le cytotrophoblaste n'est plus présent pour jouer son rôle de barrière, voir Chapitre 23) ou lors de l'accouchement. À l'intérieur du système Rh, l'**antigène D** est la principale cause d'incompatibilité rhésus. L'exposition initiale à l'antigène Rh au cours de la première grossesse ne provoque pas d'érythroblastose fœtale car les anticorps produits sont des **IgM** qui ne peuvent traverser la barrière placentaire du fait de leur grande taille.

Une exposition ultérieure à l'antigène D lors d'une seconde ou troisième grossesse provoque une forte réponse à **IgG** (les IgG peuvent traverser le placenta).

On administre des globulines anti-D aux mères Rh-négatif aussitôt après l'accouchement d'un bébé Rh-positif. Les anticorps anti-D masquent les sites antigéniques des globules rouges fœtaux qui ont pu passer dans la circulation maternelle au cours de l'accouchement. Ceci prévient la sensibilisation à long terme contre les antigènes Rh.

Leucocytes

Les leucocytes (2-4 x 10^3 /mm^3) se répartissent en **granulocytes** (*N.D.T.* : ou **polynucléaires**) **contenant des granulations primaires et spécifiques ou secondaires**) et en **leucocytes mononucléés** (**agranulocytes**, contenant seulement des granulations

6-4

Granulations spécifiques (secondaires)

Granulations primaires

Noyau trilobé

Noyau à quatre lobes

Les neutrophiles représentent 50 à 70 % de l'ensemble des leucocytes (ce sont les leucocytes les plus nombreux sur un frottis de sang normal). Ils mesurent de 12 à 15 µm de diamètre et possèdent un cytoplasme de couleur rose très pâle (proche de celle de l'érythrocyte).
Les neutrophiles contiennent des **granulations primaires** difficilement visibles en microscopie optique, et des **granulations spécifiques (secondaires)** plus petites.
Le noyau (coloré en bleu foncé) est habituellement segmenté en 3 à 5 lobes.

Les neutrophiles — ainsi appelés du fait de l'aspect de leurs granulations cytoplasmiques après coloration par la **technique de Wright-Giemsa** — migrent vers les sites d'infection où ils reconnaissent et phagocytent les bactéries. La migration et l'ingestion requièrent l'action de substances contenues dans les granulations cytoplasmiques. Les granulations primaires (ou azurophiles) contiennent de l'**élastase** et de la **myéloperoxydase**. Les granulations secondaires (ou spécifiques) contiennent du **lysozyme** et d'autres **protéases**. Les faibles propriétés tinctoriales des granulations secondaires sont responsables de l'aspect neutrophile du cytoplasme.

Granulations spécifiques (secondaires)

Zone du Golgi

Lobes nucléaires

Figure 6-5

Noyau

Granulations spécifiques

Plaquettes



Peroxydase
Elle se fixe sur les micro-organismes et facilite leur destruction par les macrophages.

Protéine basique majeure (MBP)
1. C'est le constituant essentiel du cristalloïde central de la granulation éosinophile.
2. Elle se fixe sur la membrane des parasites qu'elle fragmente (la fixation est médiée par le récepteur Fc).
3. Elle induit la libération d'histamine par les basophiles selon un mécanisme Ca^{2+}-dépendant.

Protéine cationique éosinophile
1. Elle neutralise l'héparine.
2. Elle s'associe à la MBP pour dissocier les parasites.

Cristalloïde central d'une granulation éosinophile

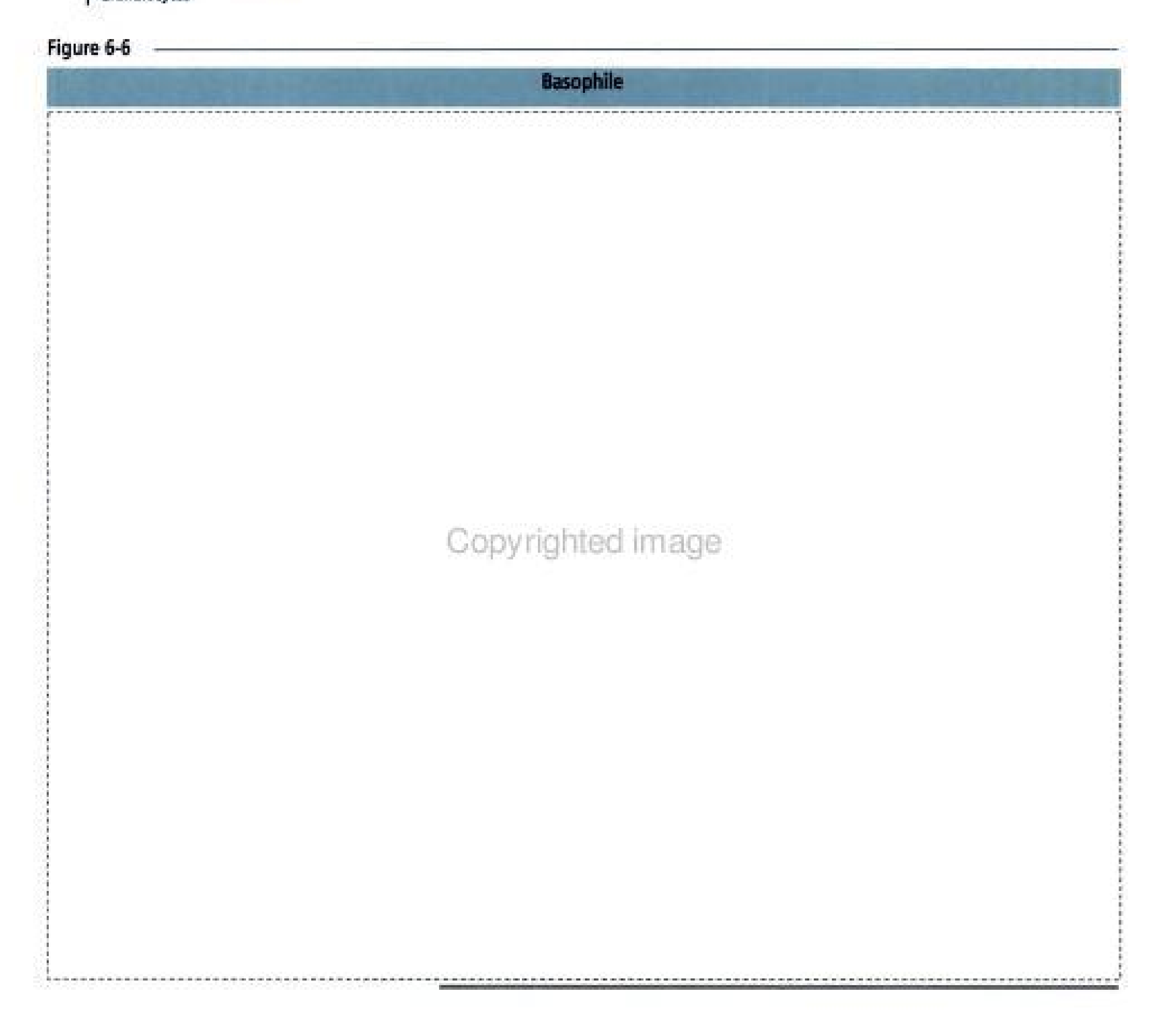
primaires). En réponse à un stimulus approprié, les leucocytes peuvent quitter la circulation sanguine (**diapédèse**) et gagner le tissu conjonctif par le mécanisme du ***homing*** (voir Figure 6-9).

Granulocytes

Ces cellules phagocytaires possèdent un **noyau plurilobé** et mesurent entre **12** et **15 µm** de diamètre. Leur durée de vie moyenne varie selon le type cellulaire. On distingue trois types de granulocytes selon leurs granulations cytoplasmiques :

1. Les **neutrophiles** (Figure 6-4). Ces cellules ont un noyau plurilobé. Leur cytoplasme contient à la fois des granulations secondaires (spécifiques) et primaires. Sur les frottis colorés, les neutrophiles apparaissent d'un rose très pâle. Les neutrophiles, qui constituent **60** à **70 %** des leucocytes circulants, ont une durée de vie de **6** à **7 heures** dans le sang, pouvant atteindre **4 jours** dans le tissu conjonctif. Après avoir quitté la circulation par les veinules post-capillaires, les neutrophiles éliminent les bactéries opsonisées ou limitent l'extension d'une réaction inflammatoire dans le tissu conjonctif. Le mécanisme de l'opsonisation bactérienne sera étudié dans le Chapitre 10.

Figure 6-6



Les enzymes contenues dans les granulations primaires (**élastase** et **myéloperoxydase**) et les granulations secondaires (**lysozyme** et autres **protéases**), les récepteurs spécifiques pour le **C5a** (produit par la voie du complément, voir Figure 10-10, Chapitre 10), la **sélectine-L** et des **intégrines** (ayant une affinité de liaison pour les ligands des cellules endothéliales comme les **molécules d'adhésion intercellulaires 1 et 2** [**ICAM-1** et **ICAM-2**]) permettent aux neutrophiles d'exercer leurs capacités antibactériennes et de ***homing*** (Figure 6-9).

2. Les **éosinophiles** (Figure 6-5). Comme les neutrophiles, les éosinophiles possèdent un noyau caractéristique, bilobé. Leur cytoplasme est rempli de grosses granulations réfringentes, colorées en rouge sur les frottis sanguins et les coupes tissulaires. Les éosinophiles constituent 2 à 4 % des leucocytes circulants et peuvent également quitter la circulation sanguine et gagner le tissu conjonctif. Ces cellules représentent la première ligne de défense contre les **parasites** et participent également au déclenchement de la crise d'**asthme** (voir Chapitre 13).

3. Les **basophiles** (Figure 6-6). Ces granulocytes contiennent de volumineuses granulations cytoplasmiques **métachromatiques** qui masquent souvent le noyau bilobé. Les basophiles ne représentent qu'1 % des leucocytes circulants. Ils peuvent quitter la circulation et gagner le tissu conjonctif où ils ressemblent aux **mastocytes** (voir Chapitre 4 pour les différences entre basophiles et mastocytes). Les basophiles jouent un rôle dans l'hypersensibilité immédiate (**asthme**) et retardée (**réactions allergiques cutanées**), et dans la propagation de la réponse immunitaire.

Figure 6-7

Les lymphocytes sont relativement abondants, représentant 20 à 40 % de l'ensemble des leucocytes. Dans le sang circulant, leur diamètre varie d'environ 7 à 12 μm. Cependant, le lymphocyte typique d'un frottis sanguin est petit, d'une taille analogue à celle d'un globule rouge. Le noyau du petit **lymphocyte** est intensément coloré et de forme arrondie ou légèrement encochée (flèche). Le noyau occupe la plus grande partie de la cellule, réduisant le cytoplasme à une fine couronne basophile. Les **grands lymphocytes** ont un noyau arrondi, légèrement encoché, entouré d'un cytoplasme pâle. On observe parfois quelques granulations primaires (lysosomes).

Couronne cytoplasmique

Leucocytes mononucléés (agranulocytes)

Les leucocytes mononucléés ont un noyau rond ou encoché. Ils ne contiennent que des **granulations primaires** de type lysosomes. Ils comprennent les **lymphocytes** et les **monocytes**.

Les **lymphocytes** sont soit grands (3 % des lymphocytes ; 9 à 12 μm), soit petits (97 % des lymphocytes ; 6 à 8 μm ; Figure 6-7). Dans les deux cas, le noyau est arrondi ou légèrement encoché. Le cytoplasme est basophile, apparaissant souvent sous forme d'une fine couronne entourant le noyau (voir Figure 6-7). On peut y observer quelques

6-8

Les monocytes (2 à 8 % de l'ensemble des leucocytes) sont les leucocytes les plus volumineux, leur diamètre variant de 15 à 20 μm.
Le noyau excentré est typiquement réniforme et contient de fines bandes de chromatine.
Le cytoplasme abondant, de couleur ... est rempli de petits lysosomes lui conférant un aspect finement granulaire.
Les monocytes séjournent brièvement dans la circulation sanguine (environ 20 heures) avant de gagner les tissus périphériques où ils se transforment en macrophages et survivent pendant une plus longue période. Les macrophages dérivés des monocytes sont des cellules phagocytaires plus efficaces que les neutrophiles.

granulations primaires. Les lymphocytes ont une durée de vie de quelques jours à plusieurs semaines.

Les lymphocytes se répartissent en deux catégories : les **lymphocytes B** (encore appelés **cellules B**) sont produits dans la moelle osseuse où ils subissent leur maturation. Les cellules B stimulées par un antigène se différencient en **plasmocytes** producteurs d'anticorps. Les **lymphocytes T** (encore appelés **cellules** T), sont également produits par la moelle osseuse mais complètent leur maturation dans le **thymus**. Les lymphocytes T activés sont des acteurs de la **réponse immunitaire à médiation cellulaire** (pour plus de détails, voir Chapitre 10).

Les **monocytes** (Figure 6-8) peuvent mesurer **12 à 20 µm** de diamètre. Leur noyau est de forme réniforme ou ovale. Les granulations cytoplasmiques sont petites et parfois indiscernables en microscopie optique. Les monocytes circulent dans le sang pendant **12 à 100 heures**, puis gagnent le tissu conjonctif. Dans le tissu conjonctif, les monocytes se différencient en macrophages qui sont impliqués dans la phagocytose des bactéries, dans la présentation de l'antigène et dans l'élimination des débris de cellules mortes.

Application clinique : les leucocytes migrent vers les sites d'infection selon le processus du homing

Dans le Chapitre 1 (voir Figure 1-10), nous avons étudié les bases moléculaires du mécanisme du *homing*. Nous élargirons le concept du *homing* en étudiant le mécanisme de **migration des neutrophiles phagocytaires sur les sites d'infection et d'inflammation** (Figure 6-9).

La première étape de ce processus est la fixation de ligands carbohydratés de la surface du neutrophile sur une sélectine endothéliale (sélectine E). Cette fixation provoque la roulade (rolling) et l'adhésion du neutrophile.

La seconde étape est l'établissement d'une forte interaction entre les intégrines du neutrophile, LFA-1 et Mac-1, et les ICAM-1 et ICAM-2 de la surface cellulaire endothéliale.

6-9

Neutrophile
Phase sélectine-dépendante
1 Roulade
4
Facteur de nécrose tumorale α (TNF-α)
Cellule endothéliale
Neutrophile phagocytaire
Agent pathogène opsonisé
Macrophage

ICAM-1 est induite par les cytokines de type **facteur de nécrose tumorale α**, et **l'interleukine-1 (IL-1)** est produite par les macrophages activés présents sur le site de l'inflammation.

Ces interactions moléculaires déterminent (1) la fixation ferme du neutrophile, nécessaire à l'arrêt de la roulade ; (2) la préparation de la cellule à passer entre deux cellules endothéliales adjacentes, attirée par l'**interleukine-8** (facteur chimiotactique), produite par les cellules inflammatoires ; (3) la **migration transendothéliale**, ou **diapédèse**, facilitée par l'interaction des molécules de **CD31** exprimées à la surface du neutrophile et de la cellule endothéliale.

Application clinique : interaction mastocyte-éosinophile dans l'asthme

Nous avons déjà vu que les mastocytes et les éosinophiles sont des cellules qui migrent vers le tissu conjonctif. Ces deux types cellulaires jouent un rôle important dans la pathogénie de l'asthme.

L'**asthme**, situation dans laquelle des facteurs extrinsèques (allergènes) ou intrinsèques (de nature inconnue) déclenchent une obstruction d'importance variable à la circulation de l'air dans les bronches et les bronchioles, représente un bon exemple de l'interaction entre mastocyte et éosinophile.

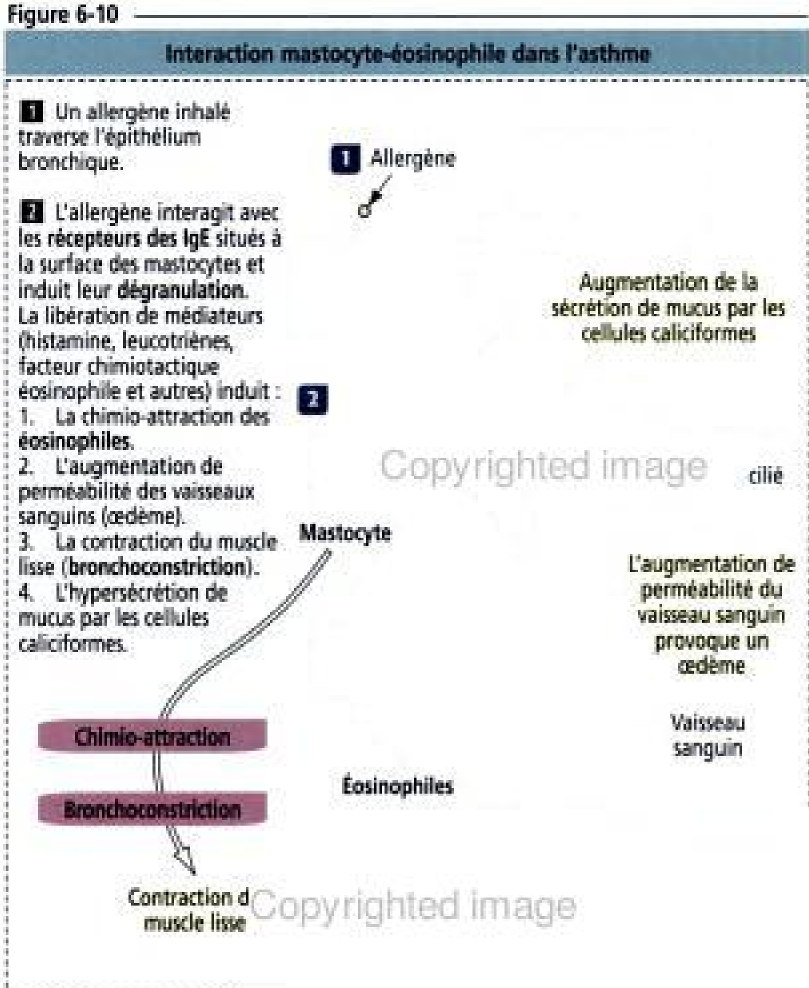
Lorsque les **mastocytes** se dégranulent et libèrent des médiateurs chimiques, les éosinophiles et les neutrophiles sont attirés des vaisseaux sanguins vers le tissu conjonctif de la muqueuse respiratoire. Les **éosinophiles**, à leur tour, libèrent des médiateurs supplémentaires (leucotriène B4 et autres) augmentant la bronchoconstriction et l'œdème. La libération de **protéine cationique éosinophile** et de **protéine basique majeure** dans les lumières bronchiques provoque des lésions des cellules épithéliales de revêtement et perturbe la fonction mucociliaire (Figure 6-10).

Plaquettes

Les plaquettes sont de petits (2 à 4 μm) fragments cytoplasmiques provenant d'un **mégacaryocyte** (Figure 6-11) sous le contrôle de la **thrombopoïétine**, une glycoprotéine de 35 à 70 kDa produite par le rein et le foie. Les mégacaryocytes développent des projections cytoplasmiques qui deviennent des **proplaquettes** dont la fragmentation forme les plaquettes. Ce processus de différenciation se déroule en 10 à 12 jours. **Les plaquettes fixent et dégradent la thrombopoïétine, régulant ainsi la production plaquettaire.**

La membrane plasmique d'une plaquette s'invagine pour former un système de **canaux cytoplasmiques**, appelé **système canaliculaire ouvert**. La région centrale de la plaquette, le **granulomère**, contient des mitochondries, du réticulum endoplasmique

Figure 6-10



rugueux, un appareil de Golgi et des granulations. La périphérie de la plaquette, appelée **hyalomère**, contient des microtubules et des microfilaments qui contrôlent la forme de la plaquette et sa mobilité.

Application clinique : thrombopénie

Environ **200 000** plaquettes par microlitre de sang circulent pendant **8 à 10 jours**. Les plaquettes initient la coagulation sanguine et aident à prévenir l'hémorragie résultant d'une plaie vasculaire. Une diminution du nombre de plaquettes dans le sang (**thrombopénie**) augmente le risque hémorragique. La thrombopénie se définit par une diminution du nombre des plaquettes au-dessous de 150 000/µl de sang. On observe des **hémorragies spontanées** lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 20 000/µl.

La thrombopénie peut être due à une **diminution de production des plaquettes**, à une **augmentation de leur destruction** (liée à des anticorps dirigés contre les plaquettes ou contre des antigènes mégacaryocytaires [**purpura thrombopénique auto-immun**] ou à des médicaments — par exemple, pénicilline, sulfamides ou digoxine), ou à une **agrégation des plaquettes dans la microcirculation** (**purpura thrombotique thrombopénique, PTT**), résultant vraisemblablement de modifications pathologiques des cellules endothéliales produisant des substances procoagulantes.

Le déficit en complexe **glycoprotéine 1b-facteur IX**, ou en **facteur Willebrand**, une protéine associée au facteur VIII, est à l'origine de deux syndromes hémorragiques congénitaux, la **maladie de Bernard-Soulier** et la **maladie de Willebrand**, respectivement (Figures 6-12 et 6-13). Ces deux maladies se caractérisent par l'incapacité des plaquettes à s'attacher aux surfaces vasculaires sous-endothéliales. **Le complexe glycoprotéine 1b-facteur IX-facteur Willebrand est important dans l'agrégation des plaquettes normales en cas de lésion tissulaire sous-endothéliale.**

Figure 6-11

Globule rouge

Copyrighted image

Granulomère central

Microtubules

Hyalomère périphérique

de la plasmique

Système canaliculaire ouvert

Récepteur de la Gp 1b

Appareil de Golgi

Facteur Willebrand

Copyrighted image

Mitose de la cellule endothéliale

Peroxysome

Vasoconstriction

La plaquette est un fragment cytoplasmique discoïde entouré d'une couronne corticale de microtubules et de microfilaments. La membrane plasmique s'invagine pour se connecter avec un réseau de canaux appelé **système canaliculaire ouvert**.
Il existe **quatre types de granulations** dans le cytoplasme d'une plaquette : des granules alpha, des granules denses, des lysosomes et des peroxysomes.

Application clinique : l'hémostase et la cascade de la coagulation

La formation du caillot sanguin ou cascade de la coagulation dépend de l'activation séquentielle de proenzymes en enzymes et de la participation des cellules endothéliales et des plaquettes pour réaliser l'**hémostase** ou arrêt du saignement. L'hémostase survient lorsque la fibrine est formée pour renforcer le clou plaquettaire.

La cascade de la coagulation sanguine est constituée d'une voie intrinsèque et d'une voie extrinsèque (voir Figure 6-13) : (1) la **voie intrinsèque** est induite par le contact du facteur XII avec le collagène sous-endothélial. Ce contact résulte de la lésion de la paroi d'un vaisseau sanguin. (2) La **voie extrinsèque** est induite par la libération de facteurs tissulaires.

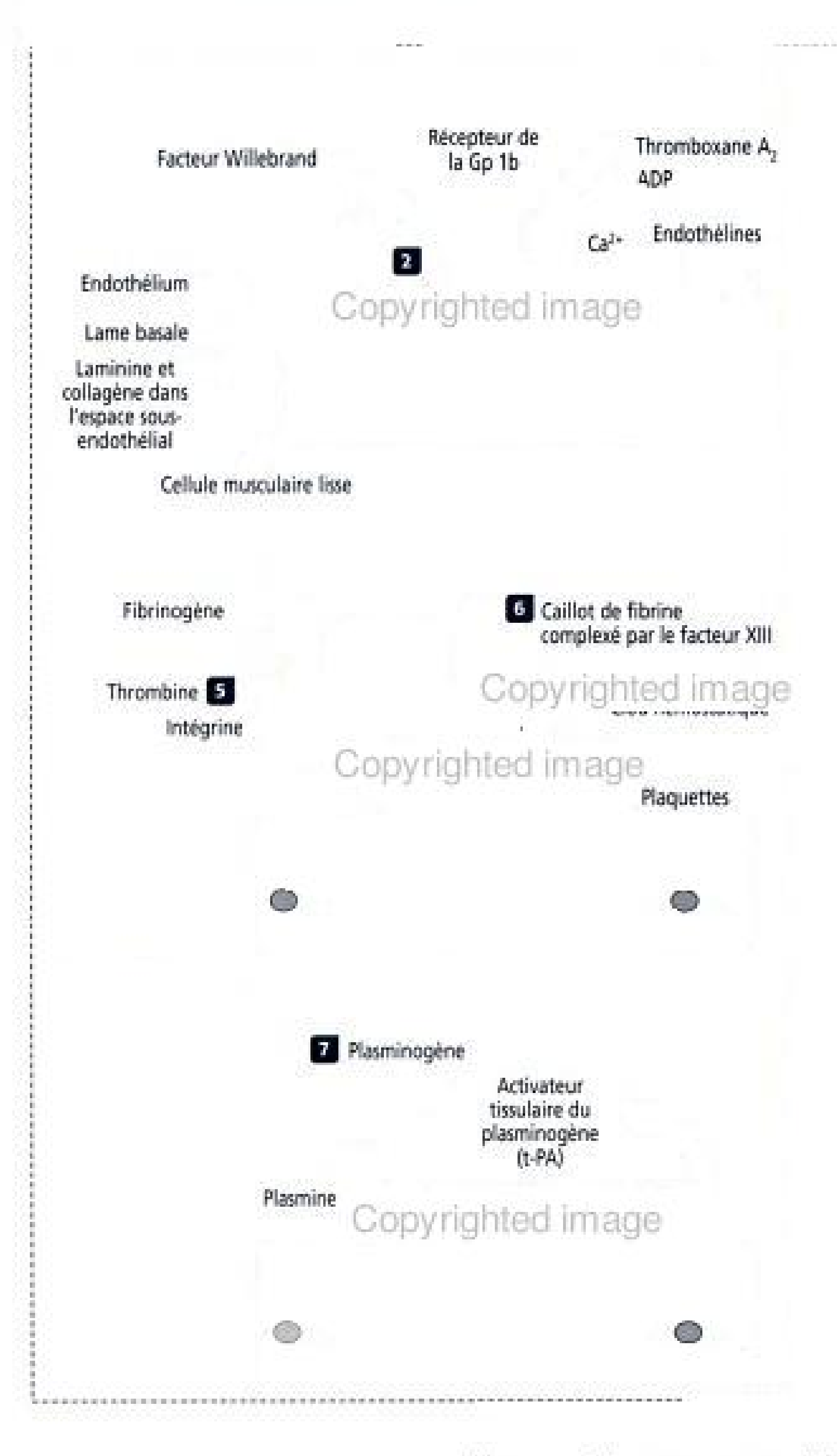
Les voies intrinsèque et extrinsèque se réunissent pour aboutir à un événement fondamental qui est la **transformation du fibrinogène en fibrine**. La phase initiale de formation du clou plaquettaire correspond à un échafaudage plaquettaire où la prothrombine est convertie en thrombine, cette dernière transformant le fibrinogène en fibrine. La fibrine stabilise le caillot sanguin (Figure 6-13).

Hématopoïèse

Sites de l'hématopoïèse au cours du développement

L'hématopoïèse commence au cours du premier trimestre de la **vie fœtale**, au niveau des îlots hématopoïétiques du **sac vitellin**. Les îlots se développent à partir des **hémangio-**

6-12



blastes, progéniteurs communs aux cellules hématopoïétiques et endothéliales. Au cours du deuxième trimestre, l'hématopoïèse fœtale se poursuit dans le **foie** puis dans la **rate**. Au cours du septième mois de vie intra-utérine, la **moelle osseuse** devient le principal site de l'hématopoïèse et le restera à l'âge adulte. Chez l'adulte, un volume approximatif de 1,7 litre de moelle contient 10^{12} cellules hématopoïétiques.

La moelle osseuse est formée de deux compartiments : (1) le **compartiment médullaire de soutien** et (2) le **compartiment cellulaire hématopoïétique**.

Figure 6-13

La **prothrombine** est une protéine produite par tocytes sous le contrô vitamine K. Les antagonistes de la vit (comme le dicoumaro warfarine) sont utilisé clinique comme antic pour prévenir les thro

FACTEUR Xa (une sérine-protéase)

(une protéine stimu-

L'**antithrombine III**, ur protéine plasmatique inhibitrice de la sérine protéase, inactive la thrombine en forman complexe antithromb III-thrombine. L'héparine (libérée pa mastocytes voisins de sanguins et les basopl exerce un effet anti-c en stabilisant l'antithr III.

L'administration in dans l'heure qui su d'un caillot sangui coronaire diminue myocardiques liées importante du flu caillot de fibrine.

Figure 6-14

Le compartiment de soutien de la moelle est constitué d'un réseau d'**adipocytes**, de **fibroblastes**, de **cellules conjonctives de soutien**, de **cellules endothéliales vasculaires**, de macrophages et de vaisseaux sanguins entremêlés à l'intérieur des travées osseuses (Figures 6-14, 6-15 et 6-16). Les cellules endothéliales, les fibroblastes médullaires et les cellules de soutien produisent des facteurs de croissance hématopoïétiques et des cytokines qui régulent la production des cellules sanguines. Les cellules endothéliales

Figure 6-15

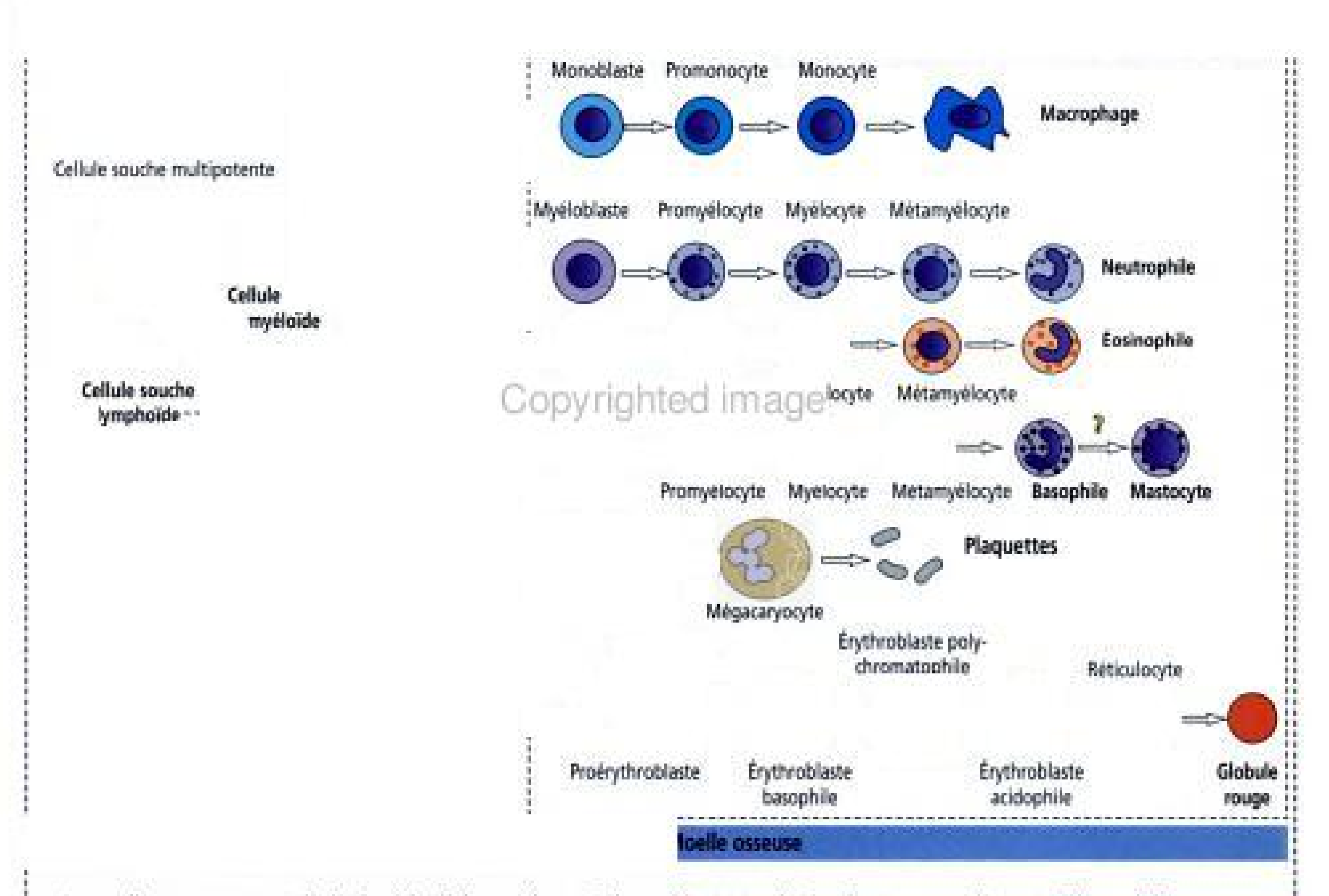
forment une barrière empêchant les cellules hématopoïétiques immatures de quitter la moelle et permettant aux cellules hématopoïétiques matures de passer dans le sang. Les adipocytes constituent une source locale d'énergie tout en synthétisant des facteurs de croissance. Les macrophages médullaires éliminent les cellules apoptotiques, les restes nucléaires des érythroblastes acidophiles et empêchent les substances étrangères de

pénétrer dans la moelle. Les ostéoblastes et les ostéoclastes assurent le maintien et le remodelage de l'os spongieux entourant le tissu médullaire.

Le compartiment cellulaire hématopoïétique est richement vascularisé. Il est irrigué par des vaisseaux sanguins provenant de l'**artère nourricière** et du **réseau des capillaires périostés**, et par des **sinusoïdes veineux spécialisés** qui se drainent dans la veine centrale de la moelle (Figure 6-14). Les cellules hématopoïétiques matures quittent leur site de croissance et traversent la paroi du sinusoïde par un mécanisme de **migration transendothéliale** actif à travers des **fenestrations** de la paroi du sinusoïde, avant de gagner la circulation par l'intermédiaire de la veine centrale. Les cellules hématopoïétiques immatures n'ont pas cette capacité de migration transendothéliale et sont retenues dans l'espace extravasculaire par les cellules endothéliales vasculaires. Les sinusoïdes de la moelle sont bordés par des cellules endothéliales spécialisées, possédant une activité phagocytaire importante et une capacité à produire des facteurs de croissance qui stimulent la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques.

Le compartiment cellulaire hématopoïétique fournit la quantité et les types cellulaires adaptés aux divers besoins physiologiques. Les cellules hématopoïétiques occupent des sites préférentiels dans la moelle osseuse et possèdent des capacités d'auto-renouvellement, de croissance, de différenciation et de maturation différentes d'un type cellulaire à l'autre.

Figure 6-16



La moelle osseuse est constituée de : (1) **cellules souches**, cellules multipotentes douées d'auto-renouvellement ; (2) **progéniteurs cellulaires engagés** (*N.D.T.* : ou déterminés ; progéniteurs myéloïdes et lymphoïdes) ; (3) **cellules en cours de maturation**. Les cellules en cours de maturation se développent à partir de précurseurs appelés **CFUs** (*colony forming units*). La cellule souche myéloïde donne naissance à des CFU responsables de la production des globules rouges (**CFU-E**), des plaquettes (**CFU-Meg**), des basophiles (**CFU-Bas**), des éosinophiles (**CFU-Eo**) ; les monocytes et les neutrophiles dérivent également de la cellule souche myéloïde par l'intermédiaire d'un progéniteur commun (**CFU-GM**). La **cellule souche lymphoïde** donne naissance à la **lignée du lymphocyte B** dans la **moelle osseuse**, et à la **lignée du lymphocyte T** dans le **thymus**. Pour plus de détails, voir le Chapitre 10.

www.doc-dz.com

Populations cellulaires hématopoïétiques : cellules souches, cellules engagées et cellules en voie de maturation

La moelle osseuse est constituée de trois populations principales (Figure 6-16) : (1) les **cellules souches** hématopoïétiques, capables d'**autorenouvellement** ; (2) les **cellules progénitrices engagées**, donnant naissance aux différentes lignées cellulaires ; (3) les **cellules en voie de maturation**, résultant de la différenciation de la population de cellules engagées. Les cellules en voie de maturation sont à l'origine des cellules circulantes.

Les cellules souches multipotentes peuvent s'auto-renouveler et produire deux autres types de cellules : les cellules souches **myéloïde** et **lymphoïde** à l'origine de cellules progénitrices distinctes. L'**auto-renouvellement** est une propriété fondamentale des cellules souches. L'auto-renouvellement permet de préserver le pool de cellules souches et joue un rôle capital dans l'apport de cellules myéloïdes et lymphoïdes dans les voies de différenciation et de maturation.

Les cellules souches sont difficiles à identifier, principalement parce qu'elles ne représentent que 0,05 % des cellules hématopoïétiques (environ 10^6 à 10^7 cellules souches). Lors d'une greffe de moelle osseuse, seulement 5 % des cellules souches normales sont nécessaires pour repeupler l'ensemble de la moelle. **Les cellules souches ne peuvent être identifiées sur leur morphologie, mais on peut les reconnaître grâce à des marqueurs de surface spécifiques** (*c-kit* et Thy-1). Les populations de cellules progénitrices engagées $CD34^+$, contenant également des cellules souches $CD34^-$, sont habituellement utilisées pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de maladies malignes pour compenser les effets de la chimiothérapie qui détruit un certain groupe de cellules souches progénitrices.

Les cellules souches myéloïde et lymphoïde sont des cellules progénitrices engagées (voir Figure 6-16). Elles sont programmées (déterminées) pour donner naissance à des cellules du sang et des organes lymphoïdes. Cinq types de précurseurs (*colony forming units*, CFUs) dérivent du progéniteur myéloïde : le **progéniteur érythroïde** (CFU-E), le **progéniteur mégacaryocytaire** (CFU-Meg), le **progéniteur basophile** (CFU-Bas), le **progéniteur éosinophile** (CFU-Eo) et le **progéniteur granulocyte-macrophage** (CFU-GM). CFU-E produit les **globules rouges**. CFU-Meg génère les **plaquettes**. CFU-GM donne naissance à la fois aux **monocytes** et aux **granulocytes** neutrophiles. Les basophiles et les éosinophiles dérivent respectivement de CFU-Bas et CFU-Eo.

Application clinique : facteurs de croissance hématopoïétiques

Des facteurs de croissance hématopoïétiques contrôlent les phases de prolifération et de maturation de l'hématopoïèse. De plus, ils peuvent augmenter la durée de vie et la fonction de nombreuses cellules produites dans la moelle osseuse. Plusieurs formes recombinantes sont utilisables dans le traitement des hémopathies.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques, encore appelés **cytokines hématopoïétiques**, sont des glycoprotéines produites dans la moelle osseuse par les cellules endothéliales, les cellules de soutien, les fibroblastes, les lymphocytes en développement et les macrophages. Des facteurs de croissance hématopoïétiques sont également produits en dehors de la moelle osseuse.

Il existe trois principaux groupes de facteurs hématopoïétiques : (1) des **facteurs stimulant la formation de colonies** (*colony-stimulating factors*, CSFs), (2) l'**érythropoïétine** (Figure 6-17) et la **thrombopoïétine** (Gr. *poietin* : faire), et (3) des interleukines.

Les **facteurs stimulant la formation de colonies** sont ainsi appelés car ils sont capables de stimuler la croissance des cellules progénitrices pour qu'elles forment, in vitro, des agrégats ou colonies. Les interleukines sont produites par les leucocytes (principalement les lymphocytes) qui agissent ainsi sur d'autres leucocytes (mécanisme paracrine) ou sur eux-mêmes (mécanisme autocrine).

Les cellules hématopoïétiques expriment différents types de **récepteurs de facteurs de croissance** au fur et à mesure de leur différenciation. La fixation d'un ligand sur un récepteur entraîne une modification conformationnelle de la cellule, l'activation de kinases intracellulaires et l'induction finale de la prolifération cellulaire (voir Chapitre 3).

Nous reviendrons sur le rôle des facteurs de croissance spécifiques lorsque nous étudierons chaque lignée cellulaire.

La lignée érythroïde

L'**érythropoïèse** comprend les stades suivants (Figure 6-18) : **proérythroblaste**, **érythroblaste basophile**, **érythroblaste polychromatophile**, **érythroblaste acidophile** (ou **orthochromatique**), **réticulocyte** et **érythrocyte** (ou **globule rouge**).

Le principal régulateur de l'érythropoïèse est l'**érythropoïétine** (Figure 6-17), une glycoprotéine produite essentiellement par le **rein** (cellules interstitielles péritubulaires de la partie interne du cortex et externe de la médullaire du rein).

En cas d'**hypoxie** (diminution du niveau d'oxygène dans l'air inspiré ou les tissus), les progéniteurs érythroïdes matures — CFU-E, proérythroblastes et érythroblastes basophiles — répondent à l'érythropoïétine en augmentant la transcription génique durant les différentes phases de leur développement (Figure 6-19).

Dans les **néphropathies chroniques**, la production d'érythropoïétine est fortement diminuée. On peut administrer de l'érythropoïétine recombinante par voie intraveineuse ou sous-cutanée pour traiter les anémies liées à un déficit de production d'érythropoïétine par le rein. L'efficacité d'un traitement par érythopoïétine peut être appréciée sur l'**augmentation du taux de réticulocytes du sang circulant**. Les réticulocytes peuvent être identifiés par la coloration vitale de leurs polyribosomes résiduels formant un réseau réticulaire (voir Figure 6-19).

Les érythroblastes polychromatophiles sont indépendants de l'érythopoïétine, mitotiquement actifs et spécifiquement impliqués dans la synthèse de l'hémoglobine. Leurs descendants, érythroblastes acidophiles, réticulocytes et érythrocytes matures, sont des cellules post-mitotiques (dépourvues d'activité mitotique).

Leucopoïèse : granulocytes et leucocytes mononucléés

La **leucopoïèse** (Gr. *leukos*, blanc ; *poietin*, faire) correspond à la formation des cellules blanches appartenant aux séries **granulocytaire** et **non granulocytaire**. La **lignée granulocytaire** (Figure 6-20) inclut le **myéloblaste**, le **promyélocyte**, le **myélocyte**, le **métamyélocyte**, le **polynucléaire à noyau peu segmenté** (*band cell*) et la **forme mature**. Le

6-18

Les **érythrocytes** sont les cellules sanguines les plus nombreuses. Ils contiennent de l'hémoglobine (chaînes $\alpha_2\beta_2$ chez l'adulte) et leur cytoplasme est totalement dépourvu d'organites typiques et de cytomembranes. Les érythrocytes ont une durée de vie d'environ 120 jours et les globules vieillis sont phagocytés par les macrophages du foie et de la rate.

L'absence d'oxygène ou une diminution des érythrocytes circulants (anémie ; due, par exemple, à une destruction excessive des globules rouges, en fer ou en vitamine B_{12}) stimulent des

hétisent et libèrent dans le sang une glycoprotéine, l'érythropoïétine (51 kDa). L'**érythropoïétine (EPO)** induit les stades précoces de la lignée à proliférer et à se différencier en érythroblastes basophiles, polychromatophiles et acidophiles.

Progéniteur primitif/mature

Proérythroblaste | Érythroblaste | Érythroblaste | Érythroblaste | Réticulocyte | Globule

progéniteur granulocyte-macrophage donne naissance aux **neutrophiles** et aux **monocytes**. La cellule souche myéloïde est à l'origine des **lignées éosinophile** et **basophile**. Les **leucocytes mononucléés** incluent les **lymphocytes** et les **monocytes**.

Granulocytes (ou polynucléaires)

Les lignées cellulaires neutrophile et macrophagique ont un précurseur cellulaire commun : le progéniteur granulocyte-macrophage (CFU-GM) (voir Figure 6-20). Les éosinophiles et les basophiles dérivent de deux progéniteurs indépendants CFU-Eo et CFU-Bas respectivement. Les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles subissent des processus identiques de prolifération, de différenciation, de maturation et de stockage dans la moelle osseuse. Les détails de ces mécanismes sont mieux connus pour les neutrophiles, les granulocytes les plus nombreux dans la moelle osseuse et le sang. Il faut 10 à 14 jours pour que des neutrophiles apparaissent à partir de leurs premiers précurseurs mais ce délai est raccourci dans un contexte infectieux ou lors d'un

Figure 6-19

(voir Figure 6-18)

...roblaste baso...

Une cellule volumineuse (12 à 16 µm de diamètre) au cytoplasme fortement basophile reflétant sa richesse en polyribosomes. Le noyau contient de la chromatine disposée en amas grossiers et **les nucléoles ne sont habituellement pas visibles. Cette cellule peut se diviser par mitose**. Les érythroblastes basophiles dérivent du proérythroblaste.

Érythroblaste polychromatophile

Le diamètre de cette cellule varie de 9 à 15 µm. Dans le noyau, la chromatine apparaît sous forme de taches denses séparées par des zones plus claires. **On ne** ... isme peut contenir des amas de polyribosomes ... ithèse de l'hémoglobine (rose pâle à gris). **Il n'y a plus de division cellulaire à partir du stade d'érythroblaste polychromatophile.**

Érythroblaste acidophile (orthochromatique)

Cette cellule possède un diamètre de 8 à 10 µm. Le cytoplasme est rose, ressemblant à celui du réticulocyte. **Le noyau, extrêmement dense (pycnotique), est excentré. Les érythroblastes acidophiles sont des cellules post-mitotiques.** La transition vers le stade réticulocyte est précédée de l'expulsion du noyau condensé emportant avec lui une couronne de cytoplasme. Le noyau expulsé est absorbé par un macrophage.

progressive
...e cellulaire
...ntation de
...ensation
...éaire

Réticulocyte

Cette **cellule anucléée** mesure approximativement 7 à 8 µm de diamètre. Son cytoplasme est du même rose que l'érythroblaste acidophile. Sur des préparations standard, ces cellules sont identiques aux érythrocytes matures. Avec des **colorants vitaux**, comme le **bleu de méthylène** ou le **bleu de crésyl**, un réseau filamenteux (réticulaire) de polyribosomes devient visible. Les réticulocytes restent dans la moelle osseuse 1 jour ou 2 puis passent dans le sang périphérique. Après 24 heures de circulation, ils se transforment en érythrocytes.

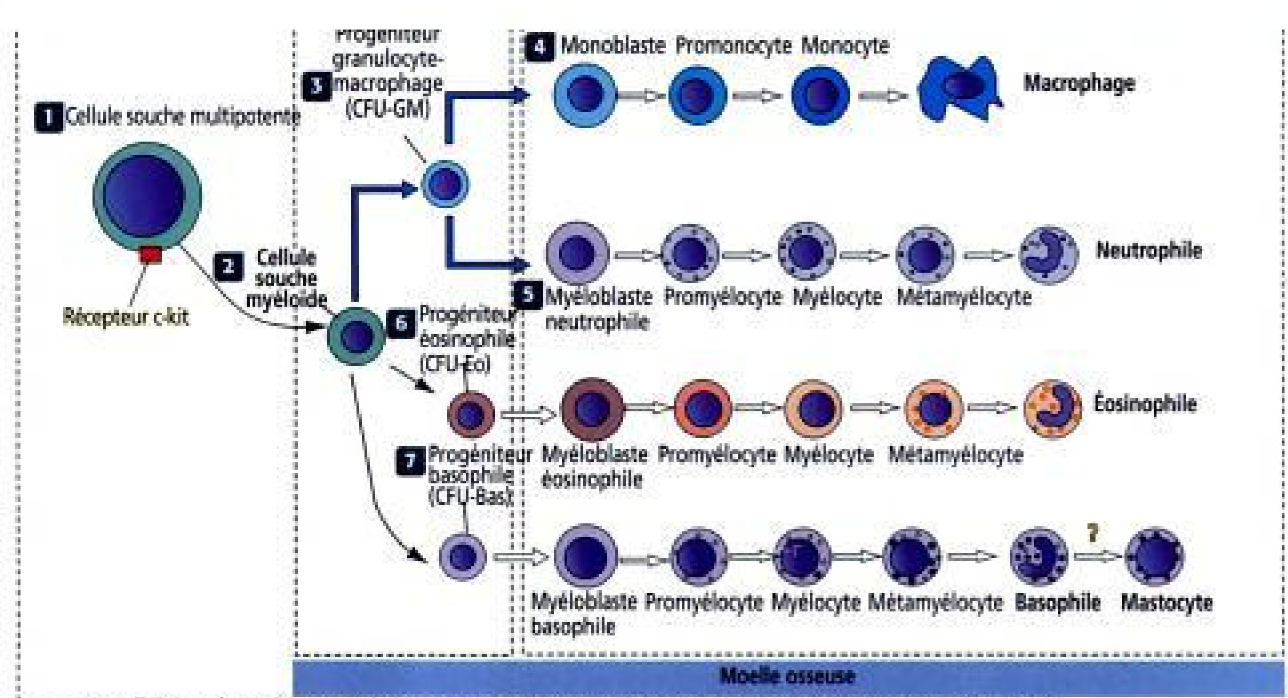
traitement par du G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) ou par du GM-CSF (*granulocyte-macrophage CSF*) (voir plus loin).

Les **myéloblastes**, les **promyélocytes** et les **myélocytes** sont des **cellules qui se divisent par mitose** ; les **métamyélocytes** et les **polynucléaires à noyau peu segmenté ne peuvent plus se diviser** mais continuent à se différencier (voir Figure 6-20). L'apparition de **granulations primaires** (azurophiles) et de **granulations « spécifiques » ou secondaires** dans leur cytoplasme (Figures 6-21 et 6-22) est une caractéristique du processus de maturation des granulocytes.

Les myéloblastes sont des cellules indifférenciées dépourvues de granulations cytoplasmiques. Les promyélocytes et les myélocytes des séries neutrophile, éosinophile et basophile possèdent des granulations primaires. **Les granulations secondaires apparaissent dans les myélocytes.** Les granulations primaires ne se transforment pas en granulations spécifiques. Les granulations primaires persistent pendant toute la séquence de différenciation (voir Figure 6-22).

Les **éosinophiles** ont la même séquence de maturation que les neutrophiles. Les granulations spécifiques éosinophiles sont plus volumineuses que celles des neutrophiles et apparaissent réfringentes en microscopie optique. Les granulations éosinophiles contiennent de la **myéloperoxydase** et plusieurs protéines cationiques (**protéine basique**

Figure 6-20



1. Une **cellule souche multipotente** (*c-kit* positive, CD34 négative) donne naissance à une **cellule souche myéloïde**.
2. La cellule souche myéloïde produit **cinq types de cellules progénitrices engagées** : (1) le **progéniteur formant des colonies de granulocytes-macrophages** (CFU-GM) ; (2) le **progéniteur éosinophile** (CFU-Eo) ; (3) le **progéniteur basophile** (CFU-Bas) ; (4) le **progéniteur mégacaryocytaire** (CFU-Meg) (non représenté) ; (5) le **progéniteur érythroïde** (CFU-E) (non représenté, *N.D.T.* : voir Figure 6-18).
3. Le progéniteur granulocyte-macrophage donne naissance au monoblaste et au granulocyte neutrophile.
4. Les monoblastes se transforment en monocytes aboutissant eux-mêmes aux macrophages.
5. Le myéloblaste neutrophile évolue vers le polynucléaire neutrophile.
6. Le progéniteur éosinophile génère les précurseurs éosinophiles.
7. Le progéniteur basophile donne naissance aux basophiles. Il est possible que ce progéniteur soit également à l'origine des mastocytes.

majeure, **MBP**, jouant un rôle dans l'élimination des bactéries ; **protéine cationique éosinophile**, **ECP**, à activité antiparasitaire).

Les **basophiles** se distinguent par leurs volumineuses granulations grossières et sombres, qui remplissent le cytoplasme et masquent souvent le noyau (Figure 6-23). Les granulations contiennent de la **peroxydase**, de l'**héparine** et de l'**histamine** ainsi que de la **kallicréine**, une substance qui attire les éosinophiles.

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 4, les **mastocytes** ont la même structure que les basophiles. Cependant, les mastocytes sont de plus grande taille et siègent dans les tissus, près des vaisseaux sanguins. Une différence notable est la présence, dans les mastocytes, de **sérotonine** et de **5-hydroxytryptamine** que l'on ne trouve pas dans les basophiles. De plus, les mastocytes déchargent leurs granulations dans le milieu extracellulaire alors que les basophiles subissent habituellement une dégranulation diffuse interne.

Leucocytes mononucléés (ou agranulocytes)

Lymphocytes

Les lymphocytes constituent une population hétérogène de cellules qui diffèrent les unes des autres par leur **origine**, leur **durée de vie**, leur **site d'élection à l'intérieur des organes lymphoïdes**, leurs **marqueurs superficiels** et leur **fonction**.

La cellule souche multipotente donne naissance à toutes les cellules hématopoïétiques, y compris les lymphocytes des lignées B et T. **Les cellules B mûrissent dans la moelle osseuse puis migrent vers les autres organes lymphoïdes. Les cellules T achèvent leur maturation dans le thymus avant de gagner des organes lymphoïdes spécifiques.** Un **lymphoblaste** donne naissance à un **prolymphocyte**, stade intermédiaire

Figure 6-21

Les principales modifications observées tout au long du processus de différenciation granulocytaire (c'est la lignée neutrophile qui est photographiée) concernent la structure du noyau et le contenu du cytoplasme. Par exemple, dans le myéloblaste (10 à 20 µm ; une cellule habituellement difficile à observer sur les préparations colorées par la technique de Wright), le noyau est rond avec une chromatine non condensée et un nucléole visible. Au fur et à mesure du passage de la cellule par les différents stades de différenciation, le noyau devient encoché puis segmenté, et la chromatine se condense de plus en plus. **Le cytoplasme du myéloblaste est dépourvu de granulations**. Les granulations primaires apparaissent au stade de promyélocyte, tandis que les granulations secondaires ou spécifiques sont synthétisées par les myélocytes.

Promyélocyte

Cette cellule mesure approximativement 15 à 20 µm de diamètre. Elle possède un volumineux noyau arrondi avec une chromatine non condensée, et un ou plusieurs nucléoles ovalaires. **La synthèse des granulations primaires –colorées en rouge ou en magenta — se produit exclusivement à ce stade**. Le cytoplasme est basophile du fait de la présence d'un abondant réticulum endoplasmique rugueux. **Les promyélocytes donnent naissance aux myélocytes neutrophiles, éosinophiles ou basophiles**. Sur les préparations standard, il est impossible de déterminer le type de granulocyte produit à partir d'un promyélocyte donné.

Myélocyte

Cette cellule, mesurant 12 à 18 µm, possède un noyau rond ou ovalaire pouvant être légèrement encoché ; on n'observe pas de nucléoles. **Le cytoplasme basophile contient les granulations primaires produites au stade promyélocyte et quelques granulations spécifiques dont la synthèse est détectée à ce stade**. De ce fait, le cytoplasme du myélocyte commence à ressembler à celui du polynucléaire basophile, éosinophile ou neutrophile mature. **Le myélocyte est le dernier stade où des mitoses peuvent se produire**. Les myélocytes synthétisent un grand nombre de granulations spécifiques mais un nombre limité de granulations primaires (produites dans le promyélocyte) est réparti dans les cellules myélocytaires-filles.

Métamyélocyte

Cette cellule post-mitotique mesure 10 à 15 µm de diamètre. Le noyau excentré, en forme de haricot, contient à présent une chromatine moyennement condensée. Le cytoplasme ressemble beaucoup à celui de la forme mature. Les granulations spécifiques sont plus nombreuses que les granulations primaires.

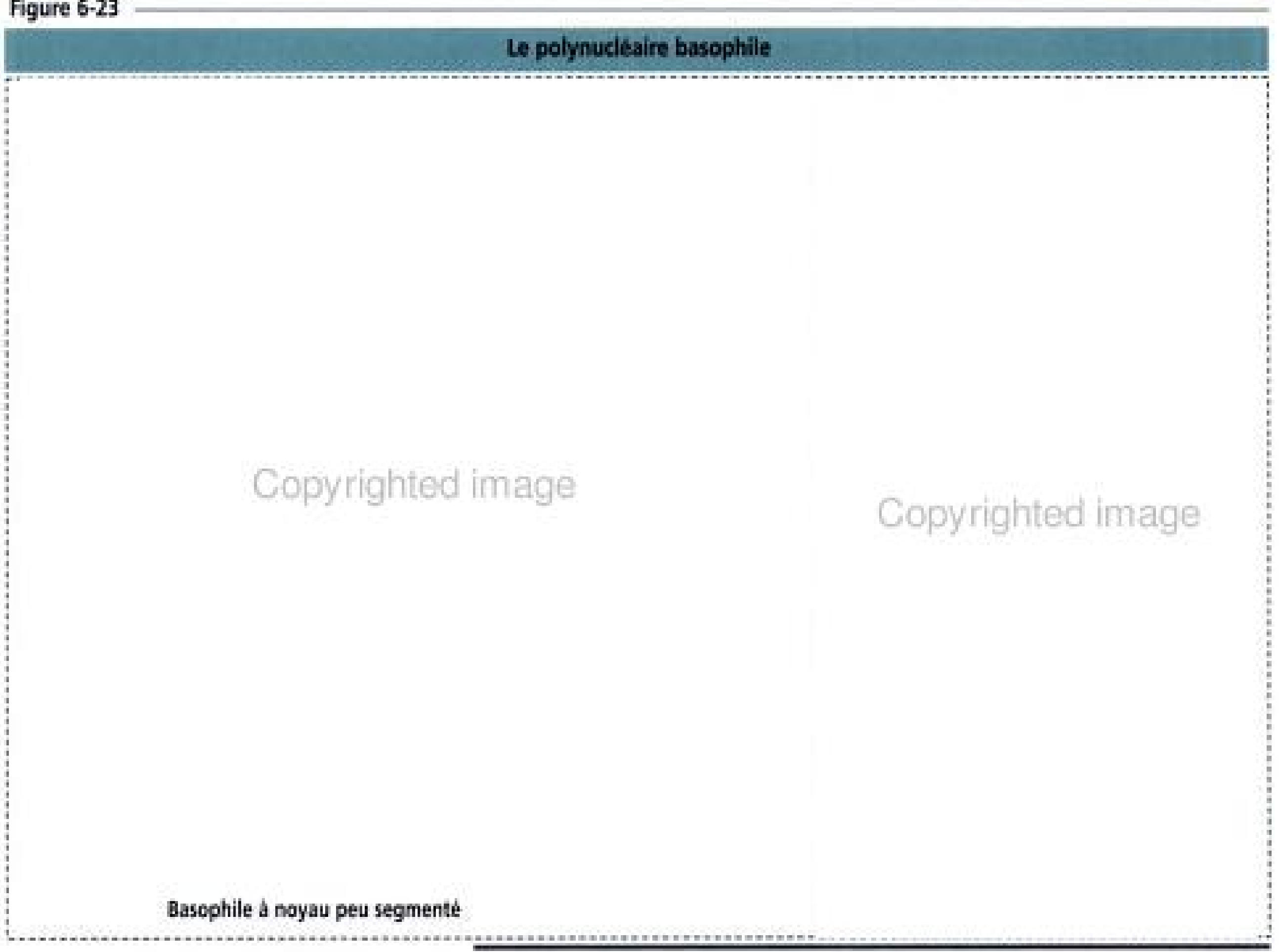
Polynucléaire à noyau peu segmenté (*band cell*)

Cette cellule, de diamètre variant entre 9 et 15 µm, possède un noyau en forme de « U », aux extrémités arrondies. Son cytoplasme ressemble à celui de la forme mature. Sur la photo, on observe deux cellules à noyau peu segmenté ainsi qu'un myélocyte et un métamyélocyte neutrophiles. Dans ces deux dernières formes, on voit la région de l'appareil de Golgi.

précédant celui de lymphocyte mature. Les lymphocytes B et T ne sont pas des cellules phagocytaires. Ils ont la même morphologie mais des fonctions différentes, comme nous le verrons dans le Chapitre 10.

Figure 6-23

Le polynucléaire basophile



Basophile à noyau peu segmenté

Les **lymphoblastes** (8-12 µm de diamètre) sont les précurseurs des lymphocytes. Un lymphoblaste possède un noyau à chromatine non condensée avec un volumineux nucléole. Son cytoplasme contient de nombreux polyribosomes et quelques citernes de réticulum endoplasmique.

Les **lymphocytes** (de 10 µm de diamètre ou un peu moins) contiennent un noyau condensé arrondi ou légèrement encoché. On ne voit pas de nucléole. Le cytoplasme est faiblement basophile et dépourvu de granulations.

Monocytes

Les monocytes dérivent du **progéniteur granulocyte-macrophage** (CFU-GM). Comme nous l'avons vu précédemment, ce progéniteur donne naissance à la fois à la lignée neutrophile et à la lignée macrophagique. Sous l'influence d'un facteur stimulant la croissance des colonies (CSF) spécifique, chaque progéniteur cellulaire établit sa propre hiérarchie : le CSF granulocytaire (G-CSF) entraîne le précurseur granulocytaire vers la **voie myéloblastique** ; le CSF granulocyte-macrophage (GM-CSF) conduit le précurseur monocytaire vers la **voie du monoblaste**, aboutissant à la production des monocytes périphériques circulants et des macrophages tissulaires. Les récepteurs du M-CSF (facteur stimulant la formation de colonies de macrophages) sont spécifiques de la lignée monocytaire (voir Régulation de la différenciation de l'ostéoclaste dans le Chapitre 5).

Les **monoblastes** (de 14 µm de diamètre) ont une morphologie identique à celle des myéloblastes. Le monoblaste est présent dans la moelle et est difficile à identifier avec certitude. Son cytoplasme est basophile et son noyau volumineux possède contient un ou plusieurs nucléoles. La cellule suivante de la série est le **promonocyte**.

Les **promonocytes** (11-13 µm de diamètre) contiennent un gros noyau légèrement encoché, à chromatine non condensée. On peut voir un nucléole. Le cytoplasme, basophile à cause des polyribosomes, contient des granulations primaires (lysosomes renfermant de la **peroxydase**, de l'**arylsulfatase** et de la **phosphatase acide**). Les granulations

6-24

Les monocytes se reconnaissent à leur **noyau encoché**. Le cytoplasme contient des **lysosomes** dont le nombre augmente au cours de la **transformation du monocyte en macrophage. Les monocytes sont les plus volumineuses cellules du sang périphérique**. Ils circulent pendant environ 14 heures puis migrent dans les tissus où ils se différencient en **macrophages tissulaires spécifiques**.

un

Monoblaste

Monocyte

Os : **Ostéoclaste**
Peau : **Cellule de Langerhans**
Cerveau : **Microglie**
Rate (pulpe rouge)

Poumon %)

primaires sont plus petites et moins nombreuses que dans les promyélocytes. **Les monoblastes et les promonocytes sont des cellules mitotiquement actives.**

Les **monocytes** (12-20 µm de diamètre) de la moelle osseuse et du sang ont un volumineux noyau encoché situé au centre du cytoplasme (Figure 6-24). De façon typique, on trouve des granulations (**lysosomes primaires**) et de petites vacuoles. Les lysosomes sont dépourvus de peroxydase mais contiennent d'autres protéases et hydrolases. Les monocytes **se déplacent** en réponse à des signaux chimiotactiques et adhèrent à une surface.

Les **macrophages** (15-80 µm de diamètre) constituent une population de monocytes sanguins ayant émigré pour se différencier dans les tissus (poumon, rate, foie, ganglions lymphatiques, péritoine, tube digestif et os [ostéoclastes]) en réponse à des conditions locales.

Les caractéristiques structurales et fonctionnelles des macrophages tissulaires ont été étudiées dans le Chapitre 4. Dans le Chapitre 11, nous parlerons de la réactivité antigénique des cellules de Langerhans de l'épiderme qui dérivent du monocyte. Dans le Chapitre 17, nous détaillerons le rôle important des cellules de Küpffer dans la fonction hépatique, et dans le Chapitre 10, nous reviendrons sur les propriétés phagocytaires des macrophages dans la rate.

Application clinique : facteurs stimulant la formation de colonies et interleukines

Nous avons déjà abordé le rôle du G-CSF et du GM-CSF dans le développement des monocytes. Le G-CSF est une glycoprotéine produite par les monocytes, les macrophages, les fibroblastes, les cellules de soutien et les cellules endothéliales de différents sites de l'organisme. La forme synthétique de G-CSF (appelée filgrastim ou lénograstim) provoque une augmentation dose-dépendante des neutrophiles dans le sang. Le G-CSF est utilisé dans le traitement des **neutropénies** (Gr. *penia*, pauvreté ; faible quantité de neutrophiles dans le sang circulant) après une chimiothérapie anti-cancéreuse, après une greffe de moelle osseuse, pour faciliter l'augmentation du nombre de neutrophiles et dans le traitement des neutropénies chroniques.

Le GM-CSF est également une glycoprotéine synthétisée par plusieurs types de cellules qui stimule la formation des neutrophiles, des monocytes et des éosinophiles



Les cellules de soutien, des facteurs de croissance et des interleukines (IL-3, IL-4, IL-5 et IL-6) régulent la prolifération et la différenciation des progéniteurs myéloïdes. Le *stem cell factor* (SCF, encore appelé ligand de *c-kit*) et le ligand de Flt3 (*fms-like tyrosine kinase 3*) contrôlent la cellule souche multipotente. Le facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) et le facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes (G-CSF) régulent la prolifération et la différenciation des monocytes et des neutrophiles dérivant du CFU-GM. IL-5 est une cytokine sélectivement active sur les progéniteurs dérivant de CFU-Eo. Des facteurs de croissance protéiques recombinants ont été synthétisés et utilisés pour stimuler l'hématopoïèse en cas de déplétion en cellules souches.

(Figure 6-25). Toutefois, le GM-CSF est moins efficace que le G-CSF pour augmenter le taux de neutrophiles en cas de neutropénie. Comme pour le G-CSF, il existe une forme synthétique de GM-CSF (sargramostim ou molgramostim) pour traiter les neutropénies.

Les interleukines ont un rôle dans la formation et la fonction des lymphocytes B et T, comme nous le verrons dans le Chapitre 10. L'IL-3 stimule la prolifération cellulaire dans les premiers stades de l'hématopoïèse et agit avec d'autres facteurs, incluant le G-CSF et le GM-CSF (voir Figure 6-25). L'IL-5 agit sur la lignée éosinophile et l'IL-4 sur la lignée basophile.

Plaquettes et mégacaryocytes

Le précurseur cellulaire de la plaquette (également appelée **thrombocyte** ; Gr. *thrombos*, caillot) est le **mégacaryoblaste**, une cellule dérivant du **CFU mégacaryocytaire** (CFU-Meg, voir Figure 6-16).

Le mégacaryoblaste (15-50 µm de diamètre) possède un noyau réniforme unique et plusieurs nucléoles. Le mégacaryoblaste grossit pour donner naissance au **promégacaryocyte** (20-80 µm de diamètre), à noyau de forme irrégulière et à cytoplasme riche en

granulations azurophiles. Le promégacaryocyte donne naissance au mégacaryocyte mature.

Le **mégacaryocyte** (35-160 µm de diamètre ; Figure 6-26) contient un **noyau irrégulièrement segmenté à la suite d'un processus de division nucléaire endomitotique au cours duquel les divisions nucléaires s'effectuent sans division cellulaire (noyau polyploïde)**. On ne voit pas de nucléoles.

Le mégacaryocyte peut être confondu avec un ostéoclaste, une autre volumineuse cellule, observée au niveau de l'os, mais en réalité **plurinucléée et non plurilobée**. Comme nous l'avons vu, le cytoplasme possède un **réseau de zones de démarcation** formé par l'invagination de la membrane plasmique du mégacaryocyte. La coalescence de ces membranes de démarcation forme la membrane plasmique des proplaquettes qui se fragmentent en plaquettes.

Nous avons déjà vu que les plaquettes ont des fonctions importantes dans le maintien de l'intégrité des vaisseaux sanguins (voir Figure 6-12). Il faut se rappeler que l'activation des plaquettes au cours du phénomène de l'hémostase comprend successivement :

1. L'adhésion des plaquettes à la matrice sous-endothéliale.
2. L'agrégation des plaquettes par leur liaison au fibrinogène.
3. La sécrétion, par les plaquettes, de substances présentes dans les granulations, pour recruter des plaquettes supplémentaires.
4. L'activité procoagulante des plaquettes impliquant la thrombine.

Application clinique : thrombopoïétine

La thrombopoïétine, produite par le **foie**, possède une structure analogue à celle de l'érythropoïétine et stimule la transformation des mégacaryocytes en plaquettes, à partir du CFU mégacaryocytaire. Les déficits en thrombopoïétine provoquent une thrombopénie. Un excès de thrombopoïétine provoque une thrombocytose.

Les plaquettes fixent et dégradent la thrombopoïétine selon un processus qui autorégule la production de plaquettes.

Application clinique : *stem cell factor* (également appelé ligand de *c-kit*)

Le *stem cell factor* est un ligand protéique produit par les tissus fœtaux et les cellules de soutien de la moelle osseuse, qui se fixe sur son **récepteur à activité tyrosine-kinase** (voir Figure 6-25).

Le *stem cell factor* rend les cellules souches sensibles aux autres cytokines et aux facteurs stimulant la formation de colonies (CSFs ; voir Figure 6-25). Il n'induit pas la formation de colonies cellulaires par lui-même. Le récepteur du *stem cell factor* est exprimé par le **proto-oncogène *c-kit***. Une mutation des gènes codant pour les composants du complexe récepteur du *stem cell factor*-ligand provoque une **anémie** et perturbe le **développement des mélanocytes de la peau**, ainsi que la **survie et la prolifération des cellules germinales primordiales de l'ovaire et du testicule lors de leur développement** (voir Chapitre 21). Le *stem cell factor* pourrait être utilisé dans le traitement de troubles héréditaires ou acquis de l'hématopoïèse ainsi que dans la greffe de moelle osseuse.

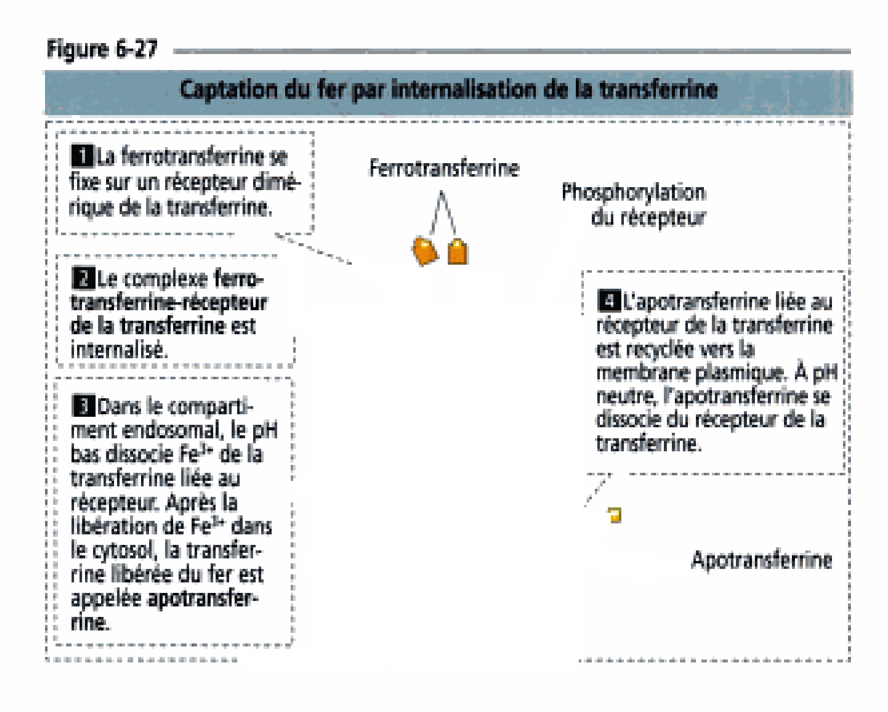
Dans le Chapitre 4, nous avons vu que les **mastocytes** dérivent d'un précurseur médullaire. Le stockage et la libération des granulations contenant de l'histamine et de l'héparine par les mastocytes sont perturbés chez les mutants dépourvus de *stem cell factor*.

Application clinique : transferrine et métabolites du fer

En plus de l'érythropoïétine, la formation des GRs dépend fortement du **métabolisme du fer** et de vitamines hydrosolubles, l'**acide folique** (folacine) et la **vitamine B_{12}** (**cobalamine**).

Figure 6-27

Captation du fer par internalisation de la transferrine



…et du dioxyde de carbone.
…r, comme par exemple l'**hé-**
…usculaire. Le fer est couplé à
…ec un ion ferreux, Fe^{2+}, fixé
…n ferrique, Fe^{3+}, fixé à une

…foie, et la **lactoferrine**, une
…non héminiques impliquées
…lexée avec deux ions Fe^{3+} est
…est appelée **apotransferrine.**

La transferrine contenant du fer se fixe sur un récepteur spécifique de la surface cellulaire qui permet l'internalisation du complexe transferrine-récepteur. Le récepteur de la transferrine est un dimère transmembranaire dont chaque sous-unité est liée à une molécule de transferrine. L'internalisation du complexe transferrine-récepteur dépend de la phosphorylation du récepteur déclenchée par la Ca^{2+}-calmoduline et le complexe de la protéine-kinase C.

À l'intérieur de la cellule, le fer est libéré dans le compartiment endosomal acide et le complexe **récepteur-apotransferrine** (libérée du fer) retourne vers la surface cellulaire où l'apotransferrine est relarguée pour être réutilisée dans le plasma.

La **ferritine**, une protéine essentielle synthétisée par le foie, est impliquée dans le **stockage du fer.** Une seule molécule de ferritine a la capacité de stocker jusqu'à 4500 ions fer. Lorsque la capacité de stockage de la ferritine est dépassée, le fer se dépose sous forme d'**hémosidérine.** La ferritine liée à de faibles quantités de fer est appelée **apoferritine.**

Les patients atteints d'**hémochromatose idiopathique** héréditaire se caractérisent par une absorption et des dépôts tissulaires de fer excessifs, nécessitant des saignées périodiques et l'administration de **chélateurs du fer** pour faciliter l'excrétion urinaire du fer complexé. Une **diminution du taux de fer** liée à des règles trop abondantes ou à un saignement digestif entraîne une diminution du contenu en fer de l'hémoglobine. Les GRs sont plus petits (**anémie microcytaire**) et peu pigmentés (**anémie hypochrome**).

L'**acide folique** régule le **métabolisme des folates** en augmentant la disponibilité des purines et du désoxythymidine monophosphate (dTMP) nécessaires à la synthèse de l'ADN.

La **vitamine B_{12}** (appelée **facteur extrinsèque**) se fixe au **facteur intrinsèque**, une protéine produite par les cellules pariétales des glandes gastriques. Le complexe vitamine B_{12} -facteur intrinsèque est absorbé au niveau de l'intestin grêle.

Une diminution du taux de vitamine B_{12}, essentiellement due à une production insuffisante de facteur intrinsèque ou d'acide chlorhydrique dans l'estomac, ou des deux, peut perturber le métabolisme des folates et leur absorption, diminuant de ce fait la synthèse d'ADN dans la moelle osseuse.

La carence en vitamine B_{12} est rare car le foie peut stocker jusqu'à 6 ans de réserve en vitamine B_{12}. En cas de carence, la maturation des progéniteurs érythroïdes est ralentie, donnant naissance à des GRs anormalement gros (**mégaloblastes**), avec une membrane cellulaire fragile, aboutissant à la destruction des GRs (**anémie mégaloblastique**).

7. MUSCLE

Le tissu musculaire est l'un des quatre tissus fondamentaux de l'organisme. Il existe trois types de muscle : le muscle **squelettique**, le muscle **cardiaque** et le muscle **lisse**. Chacun d'eux est constitué de cellules allongées, appelées **fibres musculaires** ou **myofibres**, spécialisées dans la contraction. Dans les trois types de muscle, l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) est transformée en énergie mécanique.

Muscle squelettique

Les cellules ou fibres musculaires forment un long syncytium plurinucléé regroupé en faisceaux entourés de gaines de tissu conjonctif et s'étendant à partir du site d'origine de leur insertion (Figure 7-1). L'**épimysium** correspond à une couche de tissu conjonctif dense engainant **le muscle dans son ensemble**. Le **périmysium** dérive de l'épimysium et entoure des **faisceaux** de cellules musculaires. L'**endomysium** est une couche délicate de fibres réticulaires et de matrice extracellulaire entourant **chaque cellule musculaire**.

Caractéristiques des cellules ou fibres musculaires squelettiques

Chez l'embryon, les cellules musculaires squelettiques se forment par fusion de myoblastes qui élaborent un **myotube** plurinucléé post-mitotique. Le myotube subit une maturation en une longue cellule musculaire dont le diamètre varie de 10 à 100 µm et dont la longueur peut atteindre plusieurs centimètres.

La membrane plasmique (appelée **sarcolemme**) de la cellule musculaire est entourée par une **lame basale** et des **cellules satellites** (Figure 7-2). Nous parlerons du rôle des cellules satellites dans la partie consacrée à la régénération musculaire. Le sarcolemme émet de longues expansions digitiformes — appelées **tubules transverses** ou **tubules T** — à l'intérieur du cytoplasme de la cellule — le **sarcoplasme**. Les tubules T sont en contact avec des sacs ou canaux membranaires, constituant le **réticulum sarcoplasmique**. Le réticulum sarcoplasmique contient de fortes concentrations de Ca^{2+}. Le point de contact entre le tubule T et la citerne de réticulum sarcoplasmique est appelé une **triade** car il est formé de **deux sacs latéraux de réticulum sarcoplasmique et d'un tubule T central**.

Figure 7-1

Organisation générale du muscle squelettique

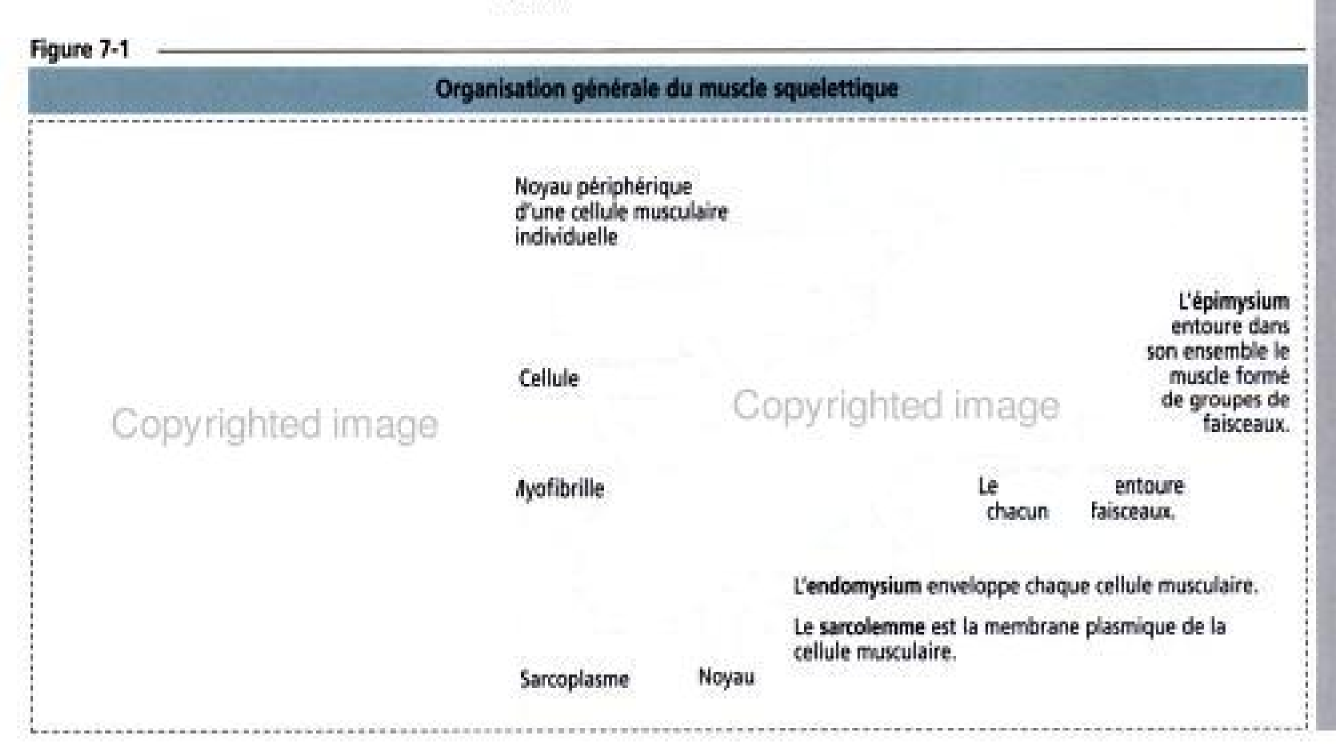


Figure 7-2

Noyau d'une cellule ou fibre musculaire situé en périphérie

Sarcomère

Une myofibrille est composée de myofilaments.

Il existe deux classes principales de myofilaments : (1) les fins filaments d'**actine** ; (2) les épais filaments de **myosine**.

L'organisation du muscle strié (squelettique ou cardiaque) en bandes entrecroisées est due à l'arrangement ordonné des filaments d'actine et de myosine.

L'actine est le composant principal de la bande I, la myosine, celui de la bande A. Les bandes I et A forment un **sarcomère**, qui s'étend entre deux disques Z adjacents (encore appelés bandes ou lignes).

Les nombreux noyaux de la fibre musculaire sont situés à la **périphérie** de la cellule, juste sous le sarcolemme.

Les myofibrilles entourées de mitochondries occupent environ 80 % du sarcoplasme. Les myofibrilles sont constituées de deux types principaux de filaments formés par des protéines contractiles : les **filaments fins** contiennent de l'**actine** et les **filaments épais** sont composés de **myosine** (Figure 7-2).

Selon le type de muscle, les mitochondries se disposent soit parallèlement au grand axe des myofibrilles, soit sous forme d'enveloppe autour de la zone de filaments épais. Les filaments fins s'insèrent de chaque côté du disque Z (encore appelé **bande** ou **ligne**)

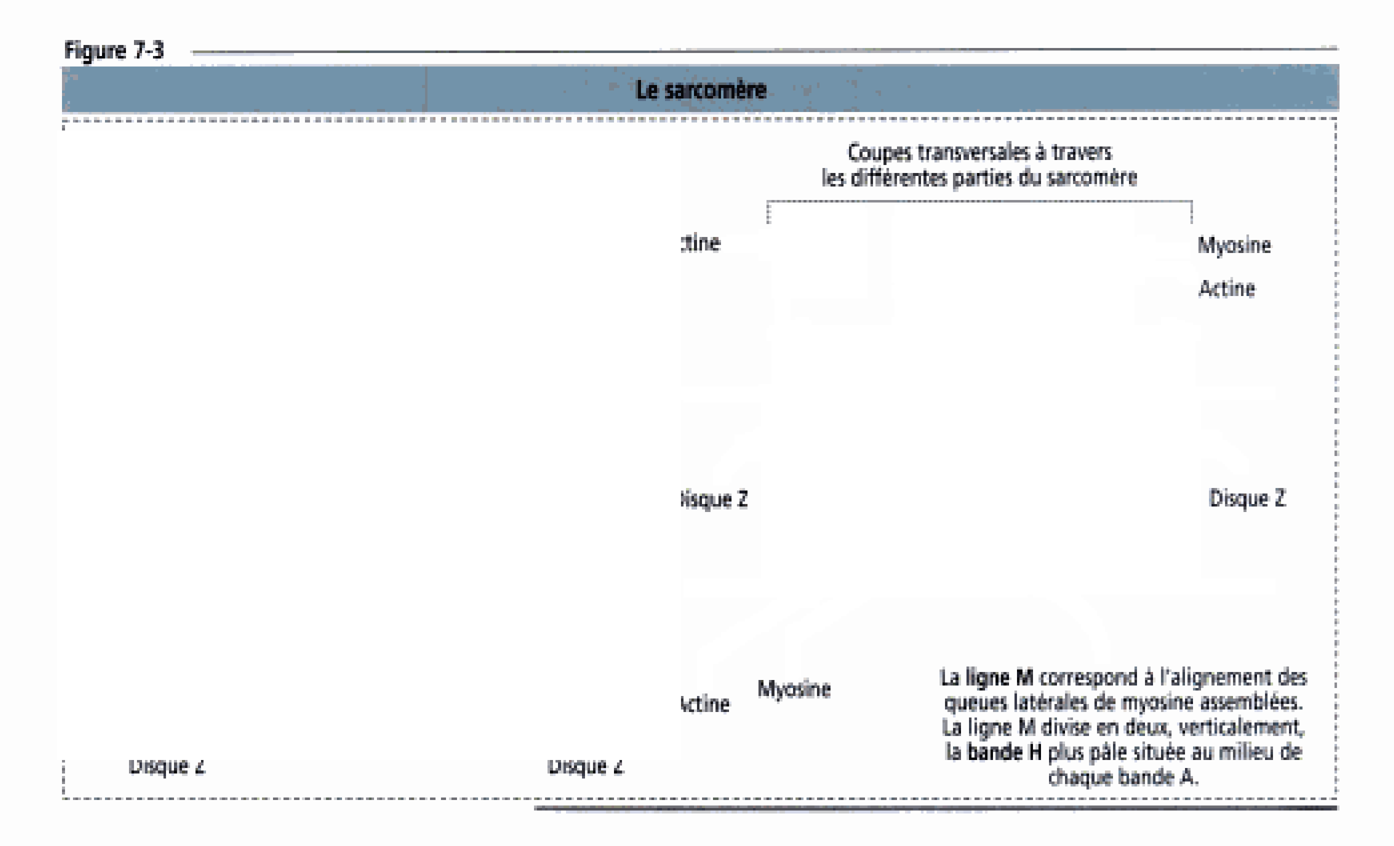


Figure 7-3 Le sarcomère

et s'étendent à partir du **disque Z** dans la **bande A**, où ils alternent avec des filaments épais.

La myofibrille est une répétition d'unités sarcomériques

Le **sarcomère** est l'unité contractile du muscle squelettique (Figure 7-3). Le sarcomère se répète sur toute la longueur des **myofibrilles** dans les cellules musculaires squelettiques et cardiaques.

Chaque sarcomère est constitué de filaments fins et épais dont la disposition est responsable de l'aspect en bandes observé en microscopie optique ou électronique (Figures 7-2 et 7-3).

Les filaments fins mesurent 7 nm de largeur et 1 µm de longueur, et forment la **bande I**. Outre de l'actine, les filaments fins contiennent de la **troponine**, de la **tropomyosine** (voir Figure 7-8) et de la **nébuline** (voir Figure 7-9).

Les filaments épais mesurent 15 nm de largeur et 1,5 µm de longueur, et forment la **bande A**. En plus de la myosine, les filaments épais contiennent de la **titine** (voir Figure 7-9).

La bande A est divisée en deux par une région claire appelée **bande H** (Figure 7-4). Le principal composant de la bande H est une enzyme, la **créatine-kinase**, qui catalyse la formation d'ATP à partir de phosphocréatine et d'adénosine diphosphate (ADP) (voir Figure 7-11).

La **ligne M** divise en deux la bande H. Les striations de la ligne M correspondent à une série de ponts et de filaments reliant la zone dénudée des filaments épais. Les filaments fins s'insèrent de chaque côté du **disque Z** dont les constituants incluent de l'**α-actinine**.

Constituants des filaments fins et épais du sarcomère

L'**actine-F**, le filament fin du sarcomère, est à double brin et torsadé. L'actine-F se compose de monomères globulaires (**actine-G** ; voir Le cytosquelette dans le Chapitre 1, Épithélium). Les monomères d'actine-G se fixent les uns aux autres en tête à queue, donnant une polarité au filament, avec des extrémités plus (+) et moins (-). L'extrémité plus des filaments d'actine s'insère sur le disque Z.

Figure 7-4

La **tropomyosine** est constituée de deux polypeptides α-hélicoïdaux presque identiques enroulés l'un autour de l'autre. La tropomyosine chemine dans la gouttière formée par les brins d'actine-F. Chaque molécule de tropomyosine s'étend sur la longueur de **sept monomères d'actine** et se fixe au **complexe de la troponine** (voir Figure 7-7).

La **troponine** est un complexe de trois protéines : les **troponines I, C** et T. La **troponine** T attache le complexe à la tropomyosine. La **troponine I** inhibe la fixation de la myosine à l'actine. La **troponine** C fixe le Ca^{2+} et n'existe que dans le muscle strié.

La **nébuline** (Figure 7-5) est associée aux filaments fins (actine) et s'insère dans le disque Z ; elle agit comme un gabarit déterminant la longueur des filaments d'actine.

Les **disques Z** sont le site d'insertion des filaments d'actine du sarcomère. L'un des composants du disque Z, l'**α-actinine**, amarre l'extrémité plus des filaments d'actine au disque Z.

La **desmine** est une protéine de 55 kDa formant des filaments intermédiaires (10 nm). Les filaments de desmine encerclent les disques Z des myofibrilles et sont reliés au disque Z et entre eux par des filaments **de plectine** (voir Figure 7-5). Les filaments de desmine s'étendent du disque Z d'une myofibrille jusqu'à la myofibrille voisine,

Figure 7-5

uelettique

Il existe un réseau mécanique autour de chaque myofibrille, au niveau du disque Z, pour la protéger des pressions.

La **desmine**, un filament intermédiaire s'étendant d'une myofibrille à l'autre et amarrée au sarcolemme, encercle le disque Z de chaque sarcomère.

La **plectine** relie entre eux deux filaments de desmine adjacents.

L'**αB-cristalline**, une protéine de choc thermique associée à la desmine, protège ce filament intermédiaire de lésions dues à la pression.

formant un lacis de soutien. Les filaments de desmine s'étendent également vers le sarcolemme et l'enveloppe nucléaire.

La protéine de choc thermique **αB-cristalline** protège les filaments de desmine d'éventuelles lésions dues aux pressions. La desmine, la plectine et l'αB-cristalline constituent un réseau mécanique protecteur contre les pressions au niveau du disque Z. Des mutations de ces trois protéines provoquent la destruction des myofibrilles par des stress mécaniques répétés.

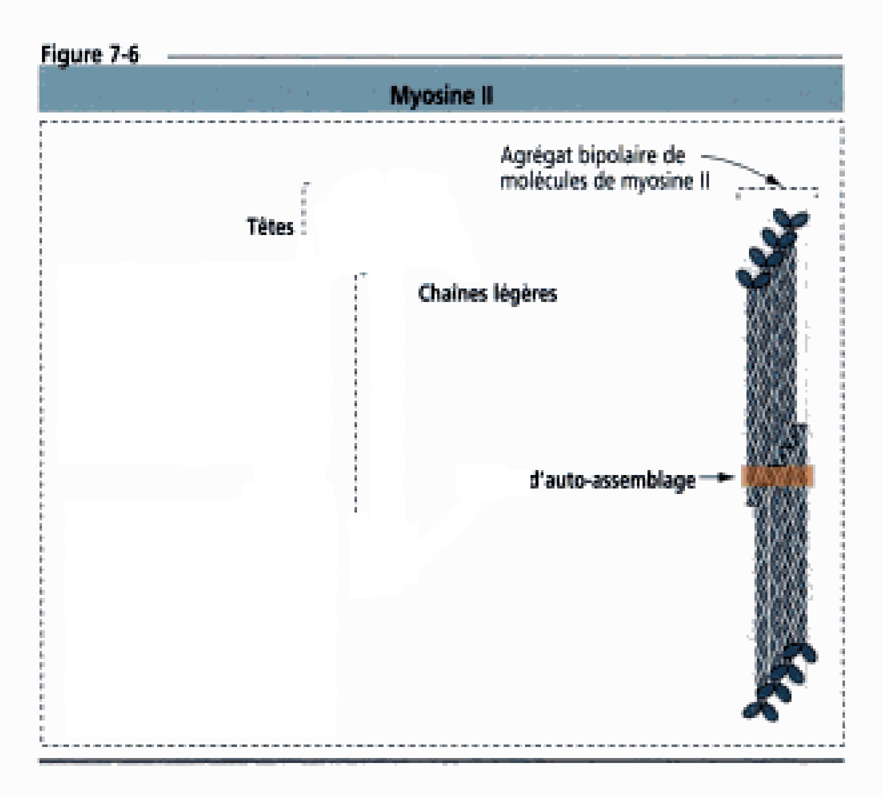
La **myosine**, composant principal du filament épais, exerce une activité adénosine-triphosphatase (ATPase : elle hydrolyse l'ATP) et se fixe à l'actine-F — le constituant essentiel du filament fin — de façon réversible.

La myosine est constituée de deux **chaînes lourdes** identiques et de deux paires de **chaînes légères** (Figure 7-6 ; voir aussi Le cytosquelette, Chapitre 1, Épithélium). À l'une de ses extrémités, chaque chaîne lourde forme une tête globulaire. Deux chaînes légères différentes sont fixées sur chaque tête : la **chaîne légère essentielle** et la **chaîne légère régulatrice**. La tête globulaire possède trois régions distinctes : (1) un site de fixation à l'actine ; (2) un site de liaison à l'ATP ; (3) un site de liaison à la chaîne légère.

La **titine** (Figure 7-8) est une protéine très volumineuse dont la masse moléculaire est de l'ordre de plusieurs millions. Chaque molécule s'associe aux filaments épais (myosine) et s'insère dans le disque Z, s'étendant jusqu'à l'extrémité dénudée des filaments de myosine, tout près de la ligne M. Du fait que les molécules de titine sont fortement élastiques et tendues lorsque le muscle est allongé, elles confèrent aux filaments de myosine des propriétés de détente élastique.

Figure 7-6

Myosine II



Mécanisme de la contraction musculaire : les filaments d'actine et de myosine glissent les uns sur les autres

Au cours de la contraction musculaire, le muscle se raccourcit d'environ un tiers de sa longueur d'origine. Les points importants concernant le raccourcissement musculaire sont résumés à la Figure 7-9 :

1. La **longueur** des filaments épais et des filaments fins **n'est pas modifiée** au cours de la contraction musculaire (la longueur de la bande A et la distance entre le disque Z et la zone H adjacente restent constantes).

Figure 7-7

La troponine et la tropomyosine rendent la contraction du muscle strié sensible à Ca^{2+}

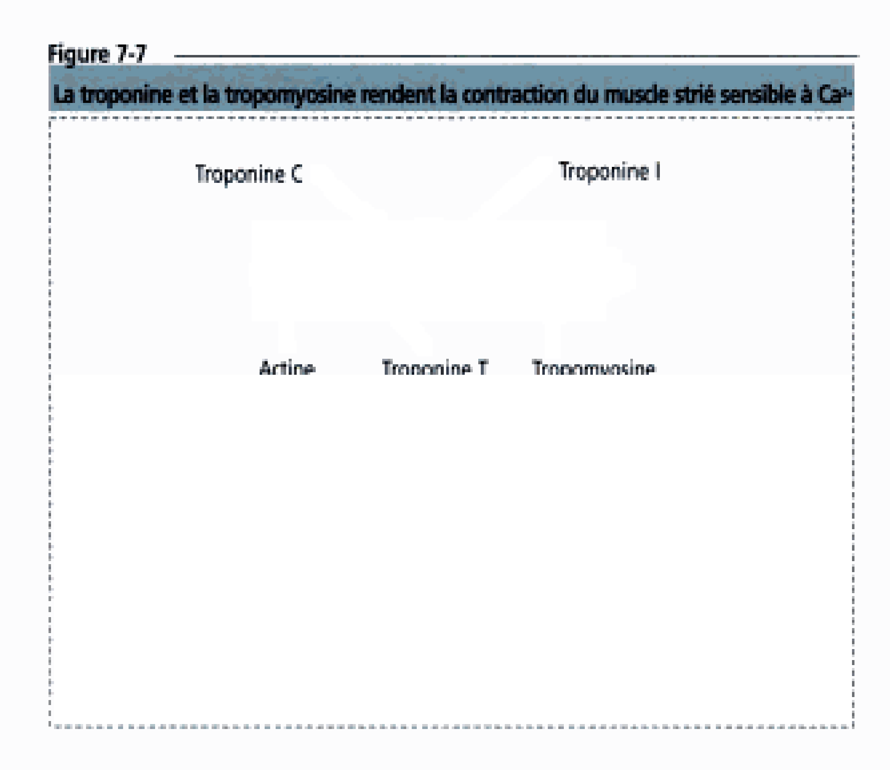
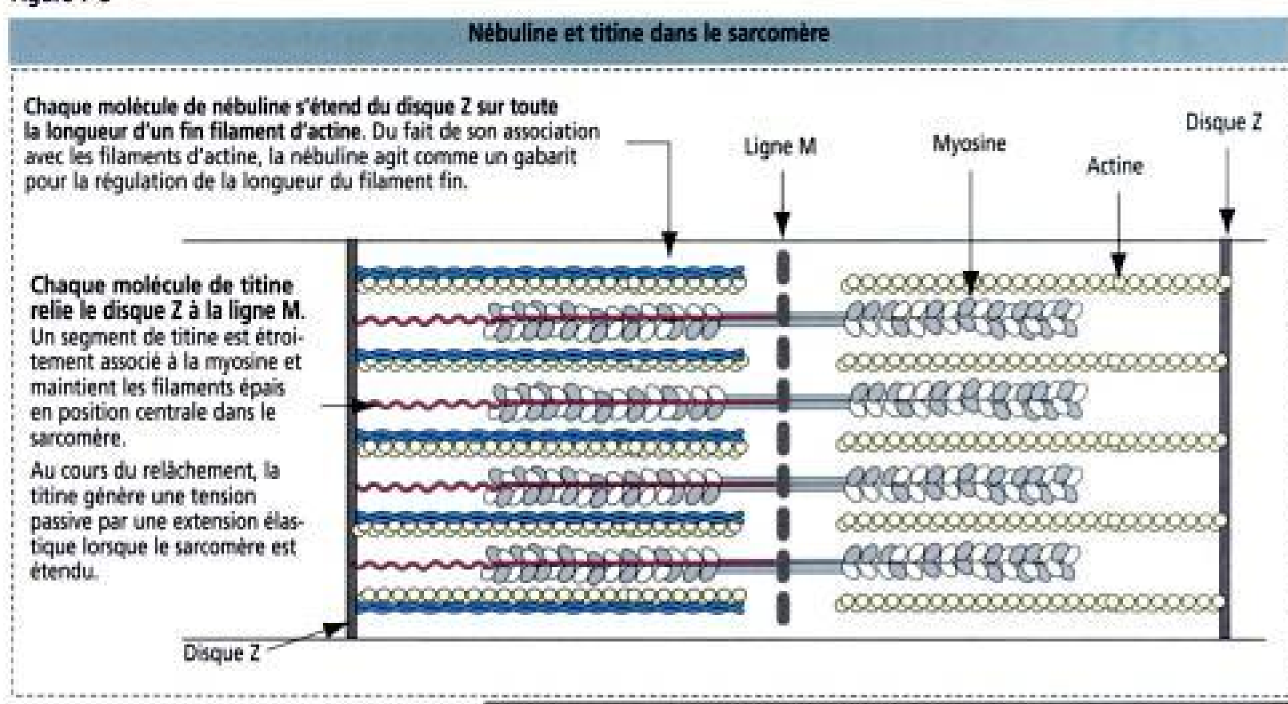


Figure 7-8

Nébuline et titine dans le sarcomère



2. La **longueur du sarcomère diminue** car les filaments épais et fins glissent les uns sur les autres (la taille de la zone H et de la bande I diminue).

3. La force de contraction est générée par le processus qui fait coulisser un type de filaments par rapport aux filaments de l'autre type voisins.

La jonction neuromusculaire

Un signal de dépolarisation est transmis à partir d'un nerf vers un muscle au niveau de la **jonction neuromusculaire** (voir Figure 7-11) pour déclencher la contraction.

Figure 7-9

Longueur du sarcomère au cours de la contraction et du relâchement musculaires

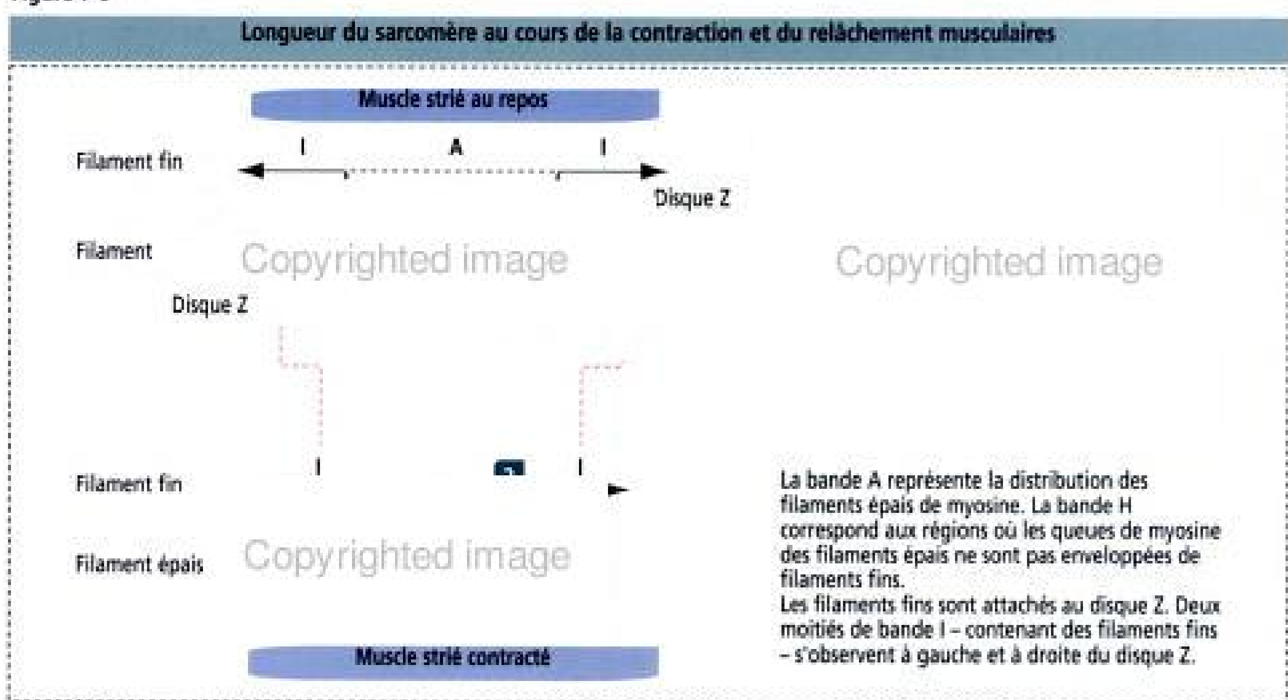
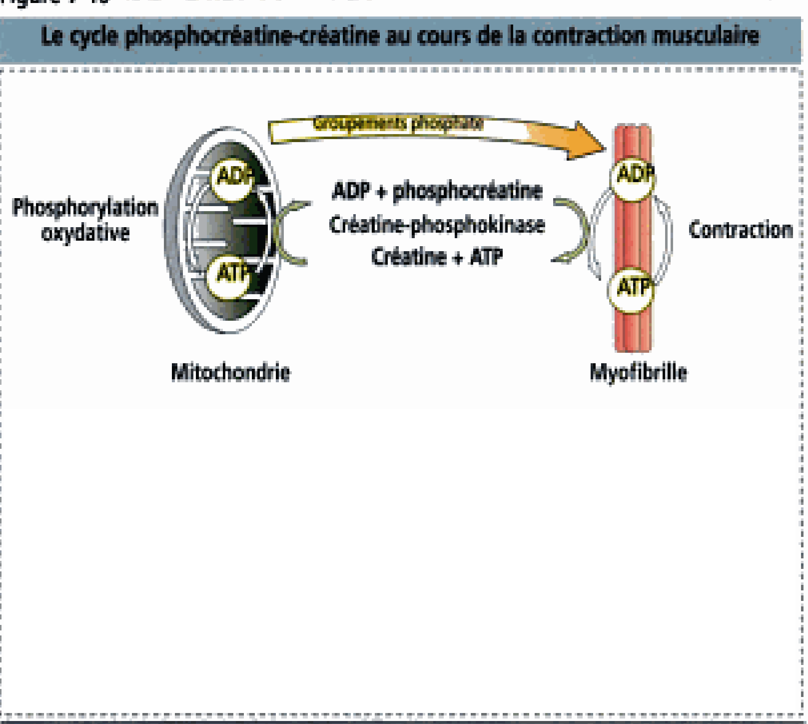


Figure 7-10

Le cycle phosphocréatine-créatine au cours de la contraction musculaire



La jonction neuromusculaire est une structure spécialisée formée par l'association des terminaisons nerveuses et de leur muscle-cible. Une fois à l'intérieur du muscle squelettique, le nerf donne naissance à plusieurs centaines de branches, dont chacune innerve une fibre musculaire propre. L'axone « parent » et toutes les fibres qu'il innerve constituent une **unité motrice**. Les muscles nécessitant un contrôle précis n'ont que quelques fibres musculaires par unité motrice. Les très gros muscles contiennent plusieurs centaines de fibres par unité motrice.

Lorsque les axones myélinisés atteignent le périmysium, ils perdent leur gaine de myéline mais restent recouverts par les prolongements des cellules de Schwann. La terminaison axonique contient des mitochondries et des vésicules limitées par une membrane contenant de l'**acétylcholine** (neurotransmetteur, voir Figure 7-11). Le neurotransmetteur est libéré au niveau de zones denses de la face cytoplasmique de la membrane axonique, appelées **zones actives**.

Les terminaisons axoniques occupent une dépression de la fibre musculaire appelée **fente synaptique primaire**. Dans cette région, le sarcolemme présente d'épais **replis jonctionnels** (**fentes synaptiques secondaires**). Les récepteurs de l'acétylcholine sont situés sur les crêtes et à la base de ces replis (voir Figure 7-11).

La lame basale entourant la fibre musculaire s'étend dans la fente synaptique. La lame basale contient de l'**acétylcholinestérase**. La lame basale recouvrant la cellule de Schwann est en continuité avec celle de la fibre musculaire.

Application clinique : troubles de la transmission neuromusculaire

La transmission synaptique au niveau de la jonction neuromusculaire peut être affectée par le **curare** et la **toxine botulique** (voir Figure 7-11).

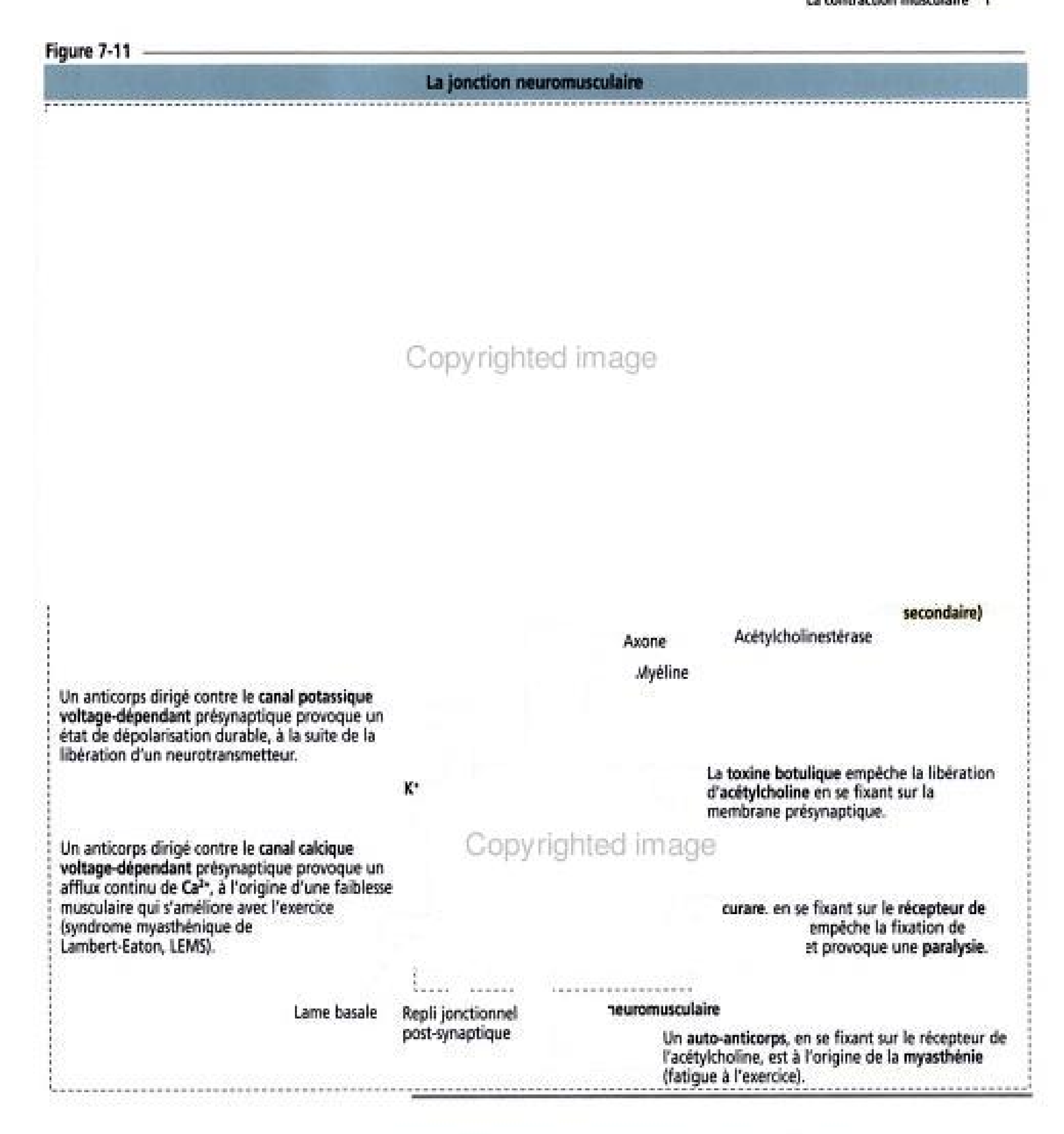
Le **curare** se fixe sur le récepteur de l'acétylcholine et empêche sa fixation. Des dérivés du curare sont utilisés en anesthésie lorsqu'une paralysie musculaire est nécessaire.

La **toxine botulique**, une exotoxine de la bactérie *Clostridium botulinum*, empêche la libération d'acétylcholine au niveau de l'extrémité présynaptique. On observe des paralysies musculaires et des dysfonctionnements du système nerveux autonome en cas d'empoisonnement par des aliments contenant de la toxine botulique.

La **myasthénie** est une maladie auto-immune dans laquelle des anticorps sont produits contre les récepteurs de l'acétylcholine (voir Figures 7-11 et 7-13). Les auto-anticorps se fixent sur le récepteur, empêchant la fixation de l'acétylcholine. Il en résulte un blocage de l'interaction normale entre le nerf et le muscle, se traduisant par une faiblesse musculaire progressive.

Figure 7-11

La jonction neuromusculaire



Un signal de dépolarisation chemine à l'intérieur du muscle par l'intermédiaire des tubules T

En réponse à un **potentiel d'action**, l'acétylcholine est libérée à partir de l'axone. L'acétylcholine diffuse à travers la membrane plasmique et se fixe sur son récepteur, dans le sarcolemme.

Le **signal de dépolarisation** est transmis dans la profondeur de la fibre par les **tubules** T qui forment un anneau autour de chaque sarcomère de chaque myofibrille, **au niveau de la jonction A-I.** Les tubules T sont flanqués de part et d'autre d'une citerne terminale du réticulum sarcoplasmique, formant une structure membranaire en trois parties, la **triade.** Au niveau de chaque triade, le signal de dépolarisation est transmis au réticulum sarcoplasmique, et du Ca^{2+} est libéré, initiant la séquence de contraction (voir Figure 7-12).



Figure 7-12

Contraction musculaire

2 **Un canal calcique voltage-dépendant de type L**, situé dans la membrane du **tubule transverse**, change de conformation en réponse à une dépolarisation. Cette modification conformationnelle induit l'ouverture du **canal calcique ryanodine-dépendant présent dans la membrane du réticulum sarcoplasmique** et la libération du Ca^{2+} stocké dans la citerne terminale.

3 **Le canal calcique ryanodine-dépendant** (sensible à un alcaloïde végétal, la ryanodine, qui bloque le canal) s'ouvre et libère du Ca^{2+}, provenant du stock du réticulum sarcoplasmique, dans le **sarcomère**.

Sarcolemme

Citerne terminale du réticulum sarcoplasmique

Le **tubule T** est une invagination profonde du sarcolemme

Canal calcique voltage-dépendant de type L

Canal calcique ryanodine-dépendant

Dépolarisation membranaire
1 Un potentiel d'action se propageant le long du sarcolemme atteint le système tubulaire T (triade dans le muscle squelettique) responsable de la transmission de l'impulsion dans la profondeur de la fibre musculaire.
À l'intérieur, la charge nette négative se transforme en une charge nette positive. Une telle **dépolarisation** déclenche la cascade de la contraction musculaire.

Calséquestrine **ATPase**

4 Le Ca^{2+} libéré se fixe à la **troponine C** et initie la **contraction** en régulant l'interaction myosine-actine.

5 **Une ATPase Ca^{2+}-dépendante** contrôle le retour du Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique. Dans la lumière du réticulum sarcoplasmique, le Ca^{2+} se lie à une protéine, la **calséquestrine**.

Troponine C

Le calcium contrôle la contraction musculaire

En l'absence de calcium, le muscle est relâché et le complexe troponine-tropomyosine bloque le site de fixation de la myosine sur le filament d'actine.

Lors de l'arrivée du signal de dépolarisation, le Ca^{2+} augmente à l'intérieur de la fibre musculaire. Le Ca^{2+} se fixe sur la troponine C et provoque un changement de configuration du complexe troponine-tropomyosine. De ce fait, le site de fixation de la myosine sur le filament d'actine est exposé. Les têtes de myosine se fixent sur le filament d'actine et l'hydrolyse de l'ATP se produit. L'ATP est fourni par la créatine-phosphokinase (Figure 7-10).

La **créatine-phosphokinase** est une enzyme existant sous forme soluble dans le **sarcoplasme** et est également un composant de la **région de la ligne** M de la bande H. La créatine-phosphokinase catalyse le transfert de phosphate de la phosphocréatine vers l'ADP.

L'énergie résultant de l'hydrolyse de l'ATP provoque une modification de position de la tête de myosine et les filaments fins sont tirés au-dessus des filaments épais. La contraction se traduit par le chevauchement complet des bandes A et I. La contraction persiste jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de Ca^{2+}.

Le réticulum sarcoplasmique, un réseau de réticulum endoplasmique lisse entourant chaque myofibrille (voir Figure 7-4), est un lieu de stockage de Ca^{2+}. En réponse aux signaux de dépolarisation, le réticulum sarcoplasmique libère du Ca^{2+}. Lorsque la dépolarisation membranaire prend fin, le Ca^{2+} est repompé dans le réticulum sarcoplasmique (voir Figure 7-12) où il se lie à une protéine, la **calséquestrine**. La contraction s'arrête alors.

Figure 7-13



Application clinique : dystrophies musculaires

Les **dystrophies musculaires** constituent un groupe de maladies musculaires congénitales caractérisées par une faiblesse et une atrophie musculaires, une élévation du taux sérique d'enzymes musculaires et des modifications dégénératives du tissu musculaire (Figure 7-14).

Le déficit en **complexe protéique associé à la dystrophine** (*dystrophin-associated protein*, DAP), un groupe de protéines transmembranaires reliant la **dystrophine**, une protéine du cytosquelette, à la **laminine 2**, une protéine de la matrice extracellulaire, est à l'origine de syndromes cliniques spécifiques.

Les dystrophies musculaires se classent en fonction des gènes impliqués et des protéines déficitaires, selon qu'elles sont des composants du cytosquelette, du sarcolemme ou de la matrice extracellulaire.

Les principales protéines musculaires impliquées dans les dystrophies musculaires sont la **dystrophine**, le **complexe des dystroglycanes**, la **mérosine** et le **complexe des sarcoglycanes**.

La **dystrophine**, une protéine du cytosquelette de 427 kDa, amarre l'**actine** au sarcolemme. **Sa fonction est de renforcer et de stabiliser le sarcolemme pour lui permettre de résister à la pression liée à la contraction musculaire**, en maintenant un lien mécanique entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire. La **dystrophie musculaire de Duchenne** (DMD) se caractérise par un déficit en dystrophine.

La DMD est une maladie récessive liée à l'X due à une mutation du gène de la dystrophine. La maladie est diagnostiquée chez les garçons atteints lorsqu'ils apprennent à marcher. On observe une faiblesse et une atrophie musculaires progressives, des épisodes soudains de vomissements (liés à une vidange gastrique tardive) et des douleurs abdominales. Sur le plan **sérique**, il existe une **élévation typique du taux de créatine kinase**. Des biopsies musculaires révèlent une destruction du muscle et l'**absence de dystrophine** détectée par immunohistochimie. Les **femmes hétérozygotes porteuses** peuvent être asymptomatiques ou présenter une faiblesse musculaire modérée, des crampes musculaires et un taux sérique élevé de créatine kinase. Les femmes atteintes de ces mutations peuvent donner naissance à des garçons atteints ou à des filles porteuses.

Parmi les dystrophies musculaires des ceintures, les **sarcoglycanopathies** se caractérisent par des mutations des gènes codant pour l'α-, le β-, le γ- et le δ-sarcoglycane, à l'origine d'anomalies d'assemblage des sarcoglycanes, empêchant leur interaction avec les autres complexes protéiques des dystroglycanes et l'association du sarcolemme avec la matrice extracellulaire.

Figure 7-14

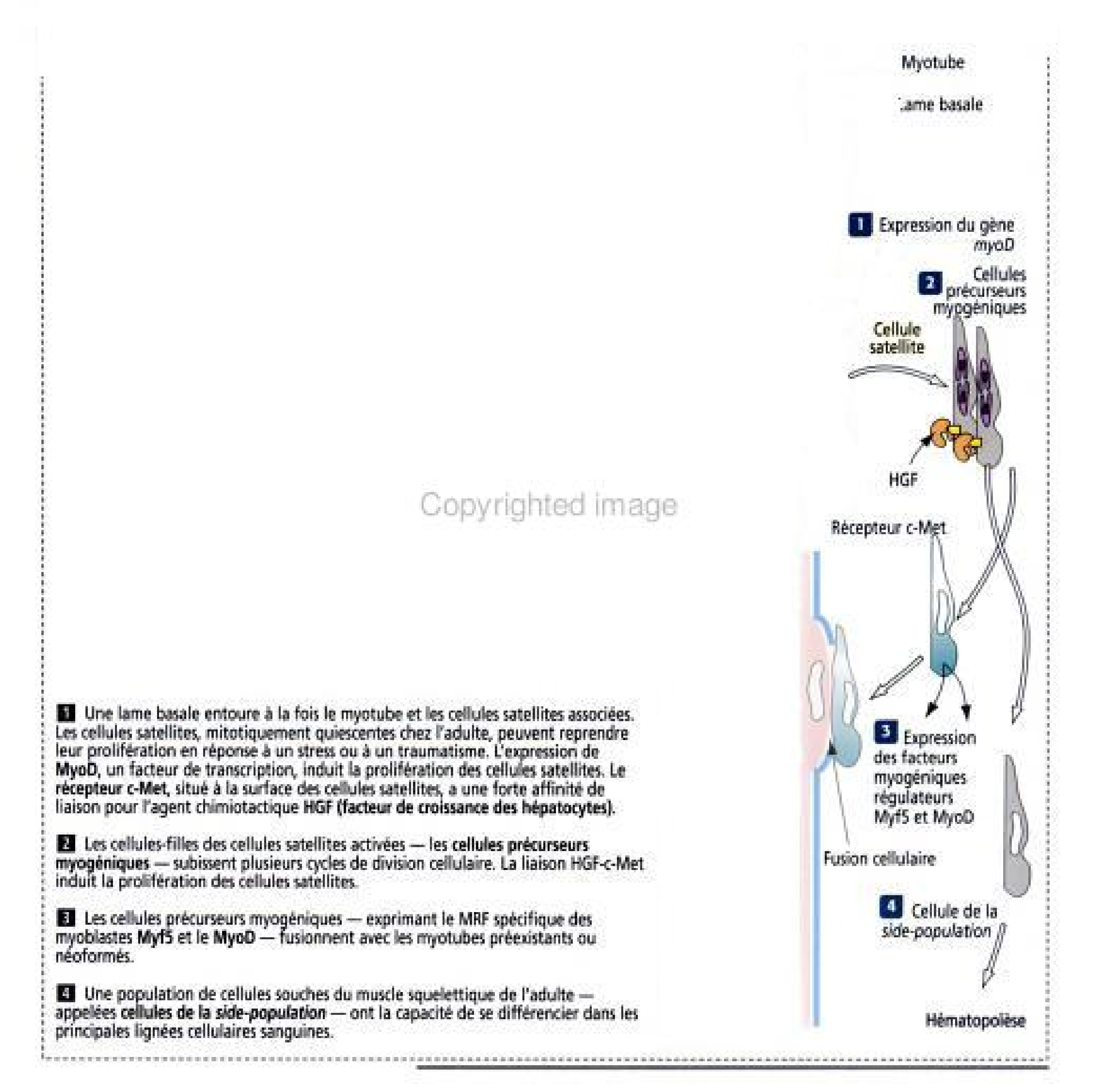
Une mutat
provoque u
musculaire

Les constit
des sarcog
spécifique:
cardiaque
Les déficit:
complexe :
dystrophie
autosomi
des ceintu
sarcoglyca

La dystrop
stabilise le
cours de la
par la cont
en mainte
le cytosqu
extracellul
de dystrop
sarcolemm
permettan
calcium qu
nécrose de
Un déficit
caractérise
musculaire
maladie ré
à l'X.

Les **dystrop**
de maladie
faiblesse m
fibres musc
transmemb
du cytosqu
protéine d
dystrophie:
impliquées
dystrophin
laminine-2
(427 kDa) amarre l'actine au sarcolemme.

7-15



1 Une lame basale entoure à la fois le myotube et les cellules satellites associées. Les cellules satellites, mitotiquement quiescentes chez l'adulte, peuvent reprendre leur prolifération en réponse à un stress ou à un traumatisme. L'expression de **MyoD**, un facteur de transcription, induit la prolifération des cellules satellites. Le **récepteur c-Met**, situé à la surface des cellules satellites, a une forte affinité de liaison pour l'agent chimiotactique **HGF (facteur de croissance des hépatocytes)**.

2 Les cellules-filles des cellules satellites activées — les **cellules précurseurs myogéniques** — subissent plusieurs cycles de division cellulaire. La liaison HGF-c-Met induit la prolifération des cellules satellites.

3 Les cellules précurseurs myogéniques — exprimant le MRF spécifique des myoblastes **Myf5** et le **MyoD** — fusionnent avec les myotubes préexistants ou néoformés.

4 Une population de cellules souches du muscle squelettique de l'adulte — appelées **cellules de la *side-population*** — ont la capacité de se différencier dans les principales lignées cellulaires sanguines.

Application clinique : cellules satellites et régénération musculaire

Le développement musculaire implique l'alignement en chaîne et la fusion de précurseurs cellulaires musculaires déterminés, les **myoblastes**, pour former des **myotubes** plurinucléés. Deux événements critiques surviennent au cours de l'engagement du précurseur cellulaire musculaire dans la myogenèse : (1) l'arrêt de la prolifération du précurseur déterminée à la fois par l'augmentation de l'expression de **facteurs myogéniques régulateurs** (MRFs) Myf5 et MyoD, et par la diminution de la régulation de **Pax7**, un facteur de transcription ; (2) la différenciation terminale du précurseur cellu-

Figure 7-16

Le fuseau neuromusculaire

Noyau d'une **cellule de Schwann** d'un axone myélinisé afférent pénétrant dans la capsule. La myéline disparaît et les axones se

Fibre musculaire squelettique

Tronc nerveux musculaire

Fibre afférente primaire (sensorielle)

Fibre afférente secondaire (sensorielle)

n sensorielle

entes
es), de la
, innervent
actile des
les du
nes se
les plaques

culaire
ue (fibre
ale) avec un
ndineux de
série avec la
culaire)

1 2 3 sensorielle

laire musculaire déclenchée par les facteurs myogéniques régulateurs **myogénine** et **MRF4**.

Les **cellules satellites**, une population cellulaire différente des myoblastes, s'attachent à la surface des myotubes avant qu'une **lame basale** n'entoure à la fois la cellule satellite et le myotube (Figure 7-15). Les cellules satellites ont un rôle capital dans le maintien de l'intégrité, la cicatrisation et la régénération musculaires chez l'adulte. Bien que les cellules satellites soient mitotiquement quiescentes chez l'adulte, elles peuvent retrouver leur capacité de prolifération lors d'un stress ou d'un traumatisme. L'expression de **MyoD**, un facteur de transcription, induit la prolifération des cellules satellites. Les descendants des cellules satellites activées — appelés **cellules précurseurs myogéniques** — subissent de multiples cycles de division cellulaire avant de pouvoir fusionner avec les fibres musculaires préexistantes ou néoformées.

Les cellules satellites au repos expriment un récepteur de surface codé par le proto-oncogène **c-Met**. Le récepteur c-Met possède une forte affinité de liaison pour l'agent chimiotactique HGF (*hepatocyte growth factor*) La fixation de l'**HGF** sur c-Met régule une cascade de signalisation aboutissant à la prolifération des cellules satellites et à l'expression des MRFs Myf5 et MyoD spécifiques du myoblaste.

En plus des cellules satellites comme progéniteurs des cellules myogéniques dans le muscle squelettique de l'adulte, une population de cellules souches du muscle squelettique adulte — appelées **cellules de la *side-population*** — ont la capacité de se différencier aussi bien dans les principales lignées cellulaires sanguines qu'en cellules satellites myogéniques. Les cellules de la *side population* sont présentes dans la moelle osseuse et ont la capacité de donner naissance à des cellules myogéniques pouvant participer à la régénération musculaire.

La nature pluripotente des cellules satellites et des cellules de la *side population* ouvre des possibilités de thérapie par cellules souches de nombreuses maladies dégénératives incluant les dystrophies musculaires.

Le fuseau neuromusculaire

Le système nerveux central contrôle en permanence la position des membres et l'état de contraction des différents muscles. Les muscles contiennent un organe sensoriel spécialisé encapsulé, appelé **fuseau neuromusculaire**, qui comporte à la fois des composants sensoriels et moteurs (Figure 7-16).

Un fuseau neuromusculaire est constitué de 2 à 14 fibres musculaires striées spécialisées entourées d'une gaine fusiforme ou capsule de tissu conjonctif. Elles mesurent 5 à 10 mm de long et sont donc plus courtes que les fibres musculaires contractiles environnantes. Les fibres musculaires spécialisées de l'intérieur du fuseau neuromusculaire sont appelées **fibres intrafusales** pour les distinguer des **fibres extrafusales** non spécialisées (Lat. *extra*, en dehors ; *fusus*, fuseau), les fibres musculaires squelettiques communes.

Il existe deux sortes de fibres intrafusales classées selon leur aspect histologique : (1) les **fibres à sac nucléaire**, constituée d'une région sensorielle centrale en forme de sac, et (2) les **fibres à chaîne nucléaire**, ainsi appelées car leur région centrale contient des noyaux disposés en chaîne. La portion distale de ces deux types de fibres est constituée de muscle strié à propriété contractile.

Le fuseau neuromusculaire est innervé par deux types d'axones afférents entrant en contact avec la région centrale (récepteur) des fibres intrafusales. Deux types de neurones moteurs antérieurs (motoneurones) provenant de la corne ventrale de la moelle épinière donnent naissance à des fibres nerveuses motrices : les **gros motoneurones alpha** innervent les **fibres extrafusales** des muscles ; les **motoneurones gamma, plus petits**, innervent les **fibres intrafusales** du fuseau.

Les terminaisons nerveuses sensorielles se disposent autour de la région nucléaire centrale et sont sensibles au degré de tension des fibres intrafusales.

Les fibres musculaires intrafusales du fuseau neuromusculaire sont **parallèles** aux fibres musculaires extrafusales. Lorsque les fibres musculaires extrafusales se contractent (raccourcissement), le fuseau neuromusculaire est détendu. Si le fuseau reste détendu, aucune information ultérieure concernant la **longueur musculaire** ne peut être transmise à la moelle épinière. Cette situation est corrigée par un mécanisme de rétrocontrôle par lequel la région sensorielle du fuseau active des motoneurones gamma qui contractent les pôles du fuseau (région contractile). De ce fait, le fuseau est tendu. Outre le fuseau neuromusculaire, les **organes tendineux de Golgi**, situés **dans l'alignement** des fibres musculaires extrafusales, fournissent une information sur la **tension** ou force de contraction du muscle squelettique.

Par le fait qu'il détecte les modifications de longueur du muscle, le fuseau neuromusculaire est un exemple de **propriocepteur** (Lat. *proprius*, soi-même ; *capio*, prendre), une structure qui renseigne sur la façon dont le corps est positionné et se meut dans l'espace.

Différents types de fibres musculaires squelettiques

Il existe trois types de fibres musculaires squelettiques : **rouges**, **blanches** et **intermédiaires**. La plupart des muscles squelettiques contiennent un mélange de ces trois types de fibres. Toutes les fibres musculaires d'une unité motrice donnée sont du même type.

On trouve des **fibres rouges** dans les unités motrices à **contraction lente**. Elles ont un diamètre relativement petit et d'abondantes mitochondries. Elles résistent à la fatigue et sont ainsi adaptées à l'activité musculaire prolongée (maintien de la posture, par exemple).

Les **fibres blanches** se trouvent dans les unités motrices à **contraction rapide**. Elles sont relativement grosses et contiennent moins de mitochondries que les fibres rouges. Elles se contractent rapidement et sont en général responsables du mouvement (muscle extra-oculaire, par exemple).

Les **fibres intermédiaires** possèdent des caractéristiques intermédiaires entre celles des fibres rouges et des fibres blanches. Chez l'homme, les muscles sont souvent constitués d'un mélange de ces trois types.

Muscle cardiaque

Les cellules cardiaques (ou **cardiocytes**) sont des cylindres ramifiés, de 85 à 100 µm de long et d'environ 1,5 µm de diamètre (Figure 7-17), avec un **noyau unique central** (Figure 7-18).

L'organisation des protéines contractiles est la même que celle du muscle squelettique.

Figure 7-18

Figure 7-19

Le **tissu cardiaque normal** est constitué de cardiocytes striés ramifiés et anastomosés entre eux, contenant un noyau central et des myofilaments contractiles intracellulaires. Des stries scalariformes unissent les cardiocytes individuels.

Une **ischémie myocardique** due à l'occlusion d'une artère coronaire provoque, dans les premières **24 heures**, la nécrose de cardiocytes.
Les cardiocytes ont un cytoplasme éosinophile et ont perdu les striations intracellulaires caractéristiques que l'on observe au niveau des cardiocytes sains adjacents. Les noyaux sont pycnotiques (Gr. *pyknos*, dense ; osis, condition) et de forme irrégulière. On détecte dans le sérum de la lactico-déshydrogénase-1 et de la créatine-kinase MB* libérées par les cardiocytes morts. Des taux sériques élevés de ces enzymes persistent dans les jours qui suivent l'infarctus du myocarde.

Trois jours plus tard, les cardiocytes nécrotiques sont entourés de polynucléaires neutrophiles.
Après 3 semaines (non représenté), on observe des capillaires, des fibroblastes, des macrophages et des lymphocytes dans la région nécrosée. Après 3 mois, la région infarcie est remplacée par un tissu cicatriciel.

*La créatine-kinase (CK) est composée de deux dimères, M et B. L'isoenzyme CK-MM prédomine dans le muscle squelettique et le cœur. CK-BB est présente dans le cerveau, le poumon et d'autres tissus. CK-MB est spécifique du myocarde.

Cependant, les cytomembranes présentent quelques différences :

1. Les tubules T **sont situés au niveau des disques Z** et sont légèrement plus larges que ceux du muscle squelettique situés à la jonction A-I.

2. Le réticulum sarcoplasmique n'est pas aussi étendu que dans le muscle squelettique.

3. Les **diades**, à la différence des triades du muscle squelettique, sont typiques des cardiocytes (Figure 7-17). Une diade est constituée d'un tubule T interagissant avec une seule citerne de réticulum sarcoplasmique (au lieu de deux, dans le muscle squelettique).

4. On trouve **davantage de mitochondries dans le myocarde que dans le muscle squelettique** et leurs crêtes sont plus nombreuses.

Les cellules sont reliées bout à bout par des complexes jonctionnels spécialisés appelés **stries scalariformes**. Les stries scalariformes ont une disposition en escalier, avec des **segments transversaux** perpendiculaires au grand axe de la cellule et des **segments longitudinaux** parallèles au myofibrilles.

La composante transversale, représentée par le **disque Z**, est constituée de (1) **desmosomes** qui unissent mécaniquement les cellules cardiaques et de (2) **fascia adherens**, contenant de l'**α-actinine** et de la **vinculine**, qui fournissent un site d'insertion aux fins filaments d'actine du dernier sarcomère de chaque cardiocyte.

Des **jonctions communicantes** (*gap junctions*), situées uniquement dans la portion longitudinale de la strie scalariforme, permettent un transport ionique entre cellules, indispensable à une contraction musculaire synchrone.

Les fibres terminales du système de conduction du cœur, appelées **fibres de Purkinje**, sont des fibres spécialisées riches en glycogène. Par rapport aux fibres contractiles, les fibres de Purkinje sont plus volumineuses, plus pâles et ne contiennent que quelques myofibrilles (voir Chapitre 12, Appareil cardiovasculaire, pour plus de détails).

Application clinique : protéines de transport du sarcolemme des cardiocytes

Le sarcolemme du cardiocyte contient des **protéines de transport** spécifiques (voir Figure 7-18) contrôlant la libération et le recaptage des ions indispensables à la fonction contractile de la systole et au relâchement diastolique.

Le transport actif de Ca^{2+} dans la lumière du réticulum sarcoplasmique par une ATPase Ca^{2+}-dépendante est contrôlé par le **phospholamban**. L'activité du phospholamban est régulée par phosphorylation. Des modifications du taux et de l'activité du phospholamban — contrôlées par l'**hormone thyroïdienne** — peuvent altérer la fonction diastolique au cours de l'insuffisance cardiaque ou de maladies thyroïdiennes. Une augmentation du rythme et du débit cardiaques est observée dans l'hyperthyroïdie.

Des transporteurs supplémentaires, incluant l'**échangeur Na^+, Ca^{2+}** et des **canaux potassiques voltage-dépendants**, régulent les niveaux intracellulaires de K^+ et de Na^+. On trouve également des **récepteurs β-adrénergiques** au niveau du sarcolemme.

Figure 7-21

Étapes de formation d'une cavéole

Membrane plasmique

Glycosphingolipide

Invagination indiquant le début de la formation d'une cavéole

Cytoplasme

Un **radeau lipidique** est une région ou domaine d'une membrane particulièrement riche en **cholestérol** et en **sphingolipides**. Les radeaux lipidiques sont des sites responsables de fonctions cellulaires, comme le **trafic vésiculaire** et la **transduction de signaux.**

Un radeau lipidique est le précurseur d'une cavéole, structure prédominant dans les fibroblastes, les adipocytes, les cellules endothéliales et le muscle (strié et lisse).. **La protéine cavéoline se lie au cholestérol.** La famille de gènes des cavéolines comprend les **cavéolines-1, 2 et 3.** On n'observe pas de cavéoles lorsque le gène *cavéoline* n'est pas exprimé, et les tissus ne sont pas fonctionnellement normaux (**myopathies**, par exemple).

Le détachement d'une vésicule de pinocytose de la membrane plasmique initie le trafic vésiculaire. De plus, les cavéoles peuvent concentrer des molécules de signalisation, comme les tyrosine-kinases *Src-like*, les protéines G et l'oxyde nitrique.

Application clinique : infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est la conséquence de l'arrêt de la vascularisation sanguine du myocarde dû à l'obstruction d'une artère coronaire par athérosclérose. L'évolution clinique dépend de la région anatomique concernée et de l'extension et de la durée de l'interruption du flux sanguin.

Des lésions irréversibles des cardiocytes surviennent lorsque l'arrêt de la vascularisation sanguine dépasse 20 minutes. Si le flux sanguin est rétabli en moins de 20 minutes — un phénomène appelé **reperfusion** — le cardiocyte reste viable. Le facteur temps est essentiel dans la mise en route d'une thérapeutique précoce par des agents thrombolytiques permettant de rétablir le flux sanguin. Les modifications histologiques observées dans l'infarctus du myocarde sont résumées dans la Figure 7-19.

Muscle lisse

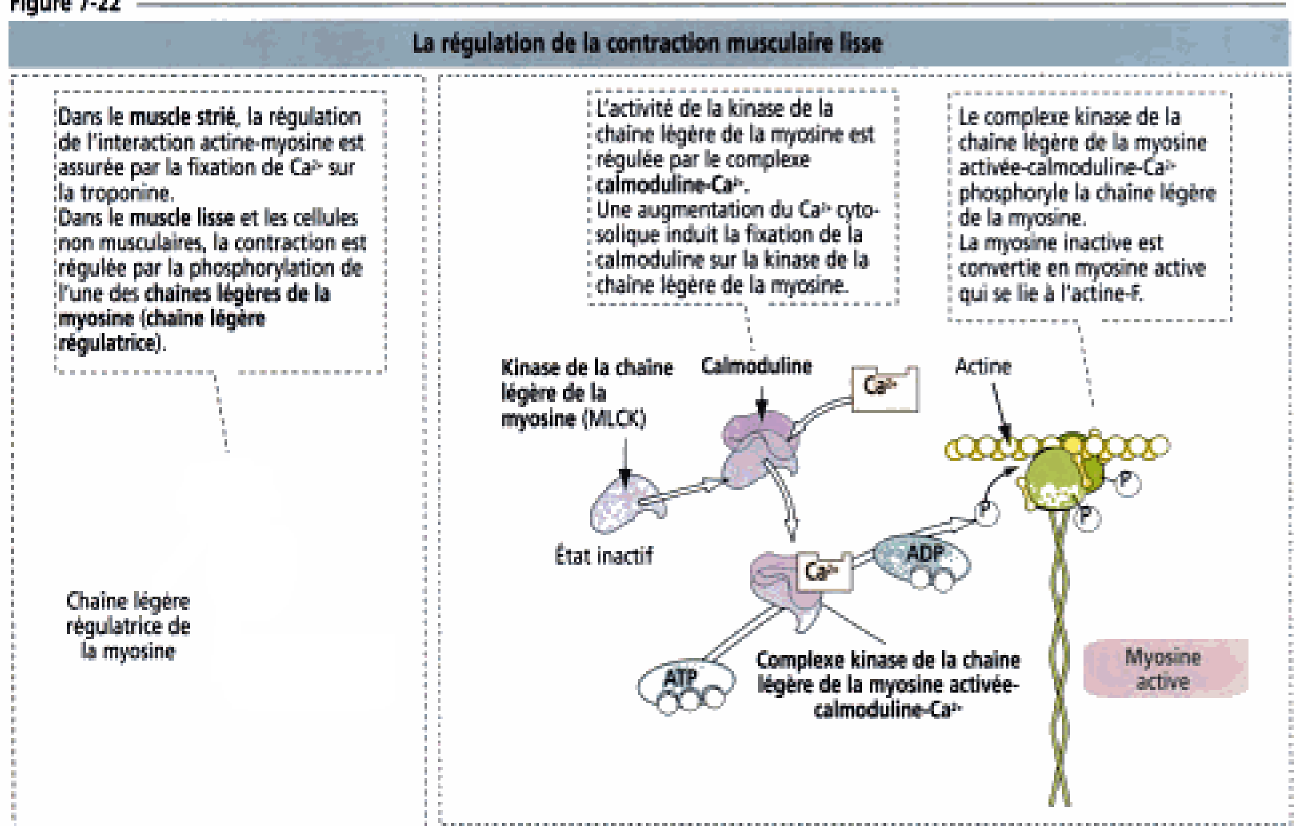
On trouve du muscle lisse sous forme de feuillets ou de faisceaux dans la paroi du tube digestif, des voies biliaires, des uretères, de la vessie, de l'arbre respiratoire, de l'utérus et des vaisseaux sanguins.

Le muscle lisse diffère des muscles squelettique et cardiaque : les cellules musculaires lisses sont des cellules **fusiformes, effilées** avec un **noyau central** (Figure 7-20). Le cytoplasme périnucléaire contient des mitochondries, des ribosomes, du réticulum endoplasmique rugueux, un appareil de Golgi et un lacis d'épais filaments de myosine, de fins filaments d'actine et de filaments intermédiaires de desmine et de vimentine. Les **filaments d'actine** et les **filaments intermédiaires** s'insèrent sur des structures cytoplasmiques ou associées à la membrane plasmique, riches en α-actinine, appelées **corps denses.**

Des invaginations de la membrane plasmique, appelées **cavéoles**, jouent le rôle d'un système tubulaire T primitif en transmettant les signaux de dépolarisation à un réticulum sarcoplasmique très sommaire. La Figure 7-21 détaille le développement des cavéoles à partir des **radeaux lipidiques** et leurs rôles divers dans plusieurs tissus. Les cellules musculaires lisses sont unies entre elles par des jonctions communicantes. Les jonctions communicantes permettent la contraction synchrone du muscle lisse.

Une **lame basale** entoure chaque cellule musculaire et permet la transmission des forces produites par chacune des cellules.

Figure 7-22



Mécanismes de la contraction du muscle lisse

La disposition des protéines contractiles et le mécanisme de contraction du muscle lisse diffèrent de ceux des muscles squelettique et cardiaque :

1. Les filaments d'actine et de myosine ne sont pas organisés en sarcomères comme dans le muscle cardiaque et dans le muscle squelettique.
2. **Les cellules musculaires lisses ne contiennent pas de troponine** mais contiennent de la tropomyosine qui se fixe sur les filaments d'actine qu'elle stabilise.
3. Les ions Ca^{2+} qui initient la contraction proviennent de l'extérieur de la cellule et non du réticulum sarcoplasmique.
4. C'est **la kinase de la chaîne légère de la myosine**, et non la troponine absente de la cellule musculaire lisse, qui est responsable de la sensibilité au Ca^{2+} des fibres contractiles du muscle lisse.

Nous avons vu que le glissement du complexe myosine-actine est à la base de la contraction du muscle strié (voir Figure 7-9). Dans le muscle lisse, les filaments d'actine et de myosine associés s'attachent à des **corps denses** cytoplasmiques et membranaires, représentant l'équivalent des disques Z du muscle strié (voir Figure 7-20). Les corps denses sont attachés à la membrane plasmique par des filaments intermédiaires de desmine et de vimentine. Lorsque les complexes actine-myosine se contractent, leur attachement aux corps denses provoque le raccourcissement de la cellule.

La phosphorylation calcium-dépendante des chaînes légères régulatrices de la myosine est responsable de la contraction du muscle lisse (Figure 7-22).

La myosine du muscle lisse est une **myosine de type II**, constituée de deux chaînes lourdes et de deux paires de chaînes légères. La molécule de myosine est repliée lorsqu'elle est déphosphorylée.

La phosphorylation de la myosine de type II entraîne son élongation et son assemblage en filaments, l'exposition du site de fixation à l'actine sur la tête de la myosine et la fixation de la myosine aux filaments d'actine pour provoquer la contraction cellulaire.

Le muscle lisse peut se contracter à la suite de **stimulations nerveuses** ou **hormonales**, ou par **étirement**. Par exemple, l'**ocytocine** intraveineuse stimule les contractions du muscle utérin au cours du travail.

En réponse à un stimulus approprié, une augmentation du Ca^{2+} cytoplasmique se produit. Le Ca^{2+} se lie à la **calmoduline**. Le complexe Ca^{2+}-calmoduline active la **kinase de la chaîne légère de la myosine**, qui catalyse la phosphorylation de la chaîne légère de la myosine. Lorsque le taux de calcium diminue, la chaîne légère de la myosine est enzymatiquement déphosphorylée et le muscle se relâche.

nerveux

en (1) **système nerveux central**
les parties nerveuses de l'œil) et (2)
is nerveux périphériques,

SNC et aux récepteurs et
sont morphologiquement et physiologi-
importantes dans certains domaines comme

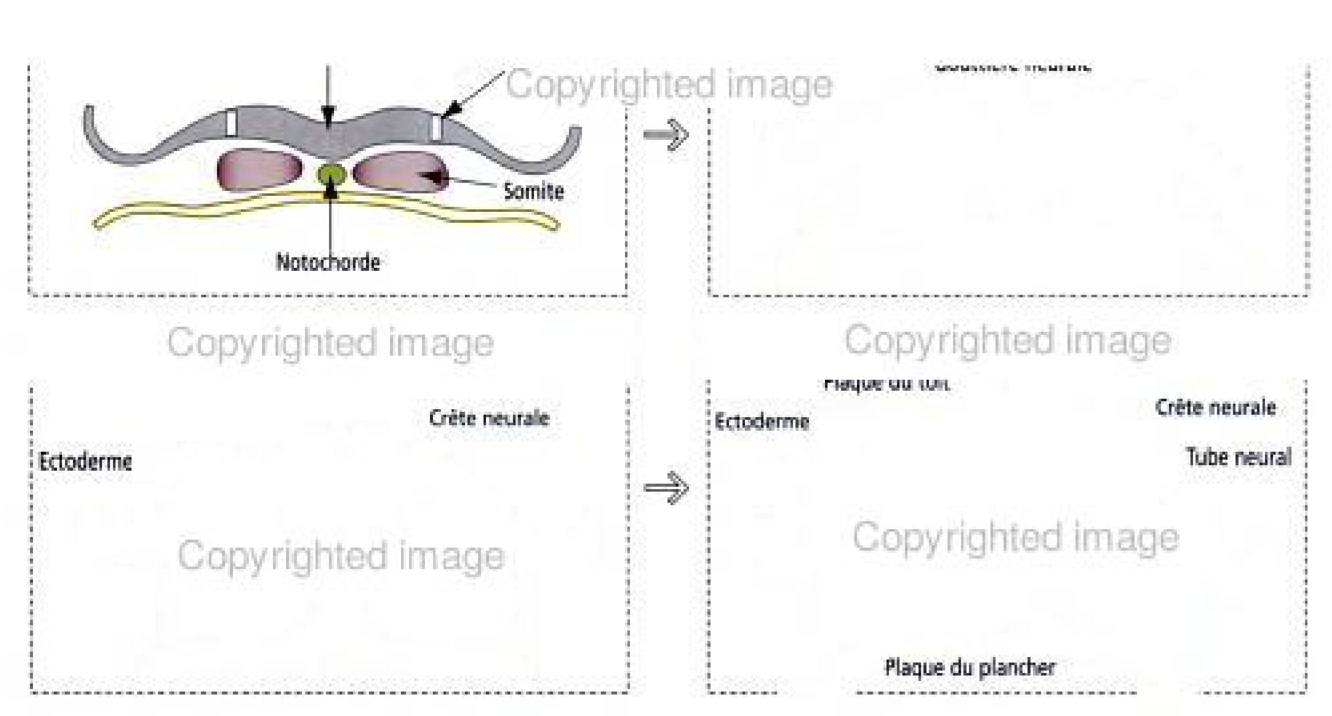
du SNC sont les **neurones** et les **cellules**
appelées **cellules satellites** et de
du SNC.
par un rappel des étapes importantes
du développement

Développement du système nerveux

Le SNC se développe à partir de l'ectoderme primitif (Figure 8-1). Un simple disque épithélial — la **plaque neurale** — s'enroule rapidement en un cylindre creux — le **tube neural.** Ce processus est appelé **neurulation.** Le tube neural se différencie en un système nerveux très complexe. Au cours de ce processus, une portion spécialisée de la plaque neurale — la **crête neurale** — se sépare à la fois du tube neural et de l'ectoderme sus-jacent. Ultérieurement, **la crête neurale forme les neurones des ganglions périphériques et les autres constituants du SNP.**

Les **cellules de la crête neurale** restent séparées du tube neural et se différencient en (1) neurones sensoriels des ganglions de la racine dorsale et des nerfs crâniens, et (2) neurones moteurs sympathiques et parasympathiques des ganglions autonomes.

Figure 8-1



8-2

Axone

Neurone

Oligodendrocyte

Astrocyte

Glioblaste en mitose

Tube neural

Cellule de plexus-choroïde

Cellule épendymaire

Épendymoblaste

Cellule germinale ou ventriculaire

Certaines de ces cellules colonisent les organes en développement et forment les **ganglions parasympathiques** et **entériques**, ainsi que les **cellules chromaffines de la médullo-surrénale**.

Les cellules de Schwann et les cellules satellites des ganglions de la racine dorsale se développent également à partir des cellules de la crête neurale. Les cellules de Schwann engainent et myélinisent les fibres nerveuses périphériques, et les cellules satellites forment une capsule autour des corps cellulaires des neurones des ganglions de la racine dorsale.

Le tube neural primitif est constitué d'un épithélium cylindrique pseudostratifié formé de trois zones (Figure 8-2) : (1) la **zone ventriculaire** — zone où les cellules progénitrices donnent naissance à la plupart des cellules du tissu nerveux (excepté les cellules de la microglie) ; (2) la **zone intermédiaire** — d'où les neurones migrent vers la plaque corticale et où les neurones en excès sont détruits par apoptose ; et (3) la **plaque corticale** — future substance grise du cortex cérébral.

[illegible] la zone ventriculaire, les **cellules germinales** ou **ventriculaires** prolifèrent [illegible]pidement pendant les premiers stades du développement pour donner naissance aux **épendymoblastes** (restant dans la zone ventriculaire), et aux **glioblastes** et **neurones post-mitotiques** (migrant vers la zone intermédiaire).

Les [illegible] immatures quittent la zone ventriculaire pour migrer vers la zone [illegible] de division cellulaire et se différencient en neurones [illegible] de ce processus de différenciation, un processus de sélection — analogue à ce qui se passe dans le thymus pour les lymphocytes T (voir Chapitre 10, Système immunitaire) — se traduit par une hétérogénéité des neurones ou leur mort. Les neurones, qui deviennent des cellules post-mitotiques dans la zone intermédiaire, gagnent les couches externes du revêtement cortical et poursuivent leur différenciation.

Lorsque la production de neurones immatures est complète, les cellules germinales ou ventriculaires produisent des **glioblastes**, qui se différencient en **astrocytes** et en **oligodendrocytes**, et des **épendymoblastes**. Ces derniers donnent naissance aux **cellules épendymaires**, revêtant les cavités ventriculaires du SNC, et aux **cellules épithéliales choroïdes** constituant les plexus choroïdes.

Ultérieurement, les astrocytes développent un pied vasculaire terminal qui s'attache aux vaisseaux sanguins du SNC. En même temps que la vascularisation se produit la

différenciation des **cellules de la microglie** à partir des monocytes. La microglie se transforme en cellules phagocytaires actives et intervient dans la réponse aux lésions.

Un peu plus tard, les glioblastes donnent naissance aux **oligodendrocytes**, marquant le début de la **myélinisation** du SNC. Contrairement aux neurones, les glioblastes, et les cellules gliales qui en dérivent, conservent la capacité de se diviser.

Le nombre de neurones d'un cerveau humain est de l'ordre de 10^9 à 100^9. 60 à 70 % d'entre eux sont situés dans le cortex cérébral. La plupart des neurones sont présents dès la naissance ou peu de temps après. Comme le cerveau continue à grossir après la naissance, le nombre et la complexité des connexions interneuronales augmente.

Différents types cellulaires : neurones et cellules gliales

Le neurone

L'unité fonctionnelle du système nerveux est une cellule hautement spécialisée, excitable, appelée cellule nerveuse ou **neurone**. Les neurones sont généralement constitués de trois éléments principaux (Figures 8-3 et 8-4) : (1) un **corps cellulaire** ou **soma**, (2) des **dendrites** et (3) un **axone**.

Le soma contient le noyau entouré de cytoplasme (également appelé **péricaryon** : Gr. *peri*, autour ; *karyon*, noyau).

Les dendrites sont des expansions qui naissent du soma à la manière de multiples branches d'arbre, formant dans leur ensemble l'**arborisation dendritique**. L'intégralité de la surface des dendrites est recouverte de petites protrusions appelées **épines dendritiques**. Les épines dendritiques établissent de nombreuses connexions synaptiques axoniques, comme nous le verrons plus loin (voir Figure 8-7).

Les neurones possèdent un **axone unique** naissant du soma au niveau du **cône d'implantation de l'axone** et s'achevant par une arborisation terminale appelée autrefois **télodendrie**. Chaque branche finale de l'arborisation terminale possède une extrémité renflée, le **bouton terminal** ou **bouton synaptique**.

Il faut remarquer que bien que les dendrites et les axones se ramifient intensément, les axones se ramifient à leur extrémité distale (télodendrie) alors que les dendrites représentent les multiples extensions du soma ou corps cellulaire.

La membrane superficielle du soma et de l'arbre dendritique est spécialisée dans la **réception** et l'**intégration** de l'information, tandis que l'axone est spécialisé dans la **transmission** de l'information sous forme d'un potentiel d'action ou d'un influx nerveux.

Différents types de neurones

On distingue plusieurs types de neurones en fonction du **nombre** et de la **longueur des expansions naissant du soma** (Figure 8-5) :

En fonction du nombre d'expansions, on peut classer les neurones en :

1. **Neurones multipolaires**, qui possèdent de **multiples expansions** provenant d'un soma de forme polygonale. Les expansions comprennent un axone unique et plusieurs dendrites. Les neurones multipolaires sont les plus nombreux du système nerveux. Les cellules pyramidales du cortex cérébral, les cellules de Purkinje et les neurones du cortex cérébelleux en sont des exemples typiques.

2. Les **neurones bipolaires** possèdent **deux expansions**. Ils sont caractéristiques des systèmes vestibulaire, optique et auditif.

3. Les **neurones pseudo-unipolaires** ne possèdent qu'**une courte expansion** naissant du corps cellulaire et sont situés dans les ganglions sensoriels des nerfs crâniens et spinaux. Embryologiquement, les neurones pseudo-unipolaires dérivent de neuroblastes bipolaires dont les deux expansions neuronales fusionnent au cours du développement (d'où le préfixe pseudo-).

En fonction de la **longueur de l'axone par rapport à l'arbre dendritique**, les neurones multipolaires peuvent être subdivisés en : (1) neurones de **type I de Golgi**, lorsque l'axone s'étend au-delà de l'arbre dendritique, et (2) neurones de **type II de Golgi**, lorsque l'axone se termine tout près du corps cellulaire et ne dépasse pas les limites de l'arbre dendritique. Par définition, les cellules pyramidales et les cellules de Purkinje peuvent être considérées comme des neurones de type I de Golgi. Les petites **cellules en étoile** du cortex cérébral sont des cellules de Golgi de type II.

Gaine de Axone Cellule Schwann

Corps de Nissl

Nucléole

Noyau

Cellules gliales

Corps de Nissl (ribosomes libres et réticulum endoplasmique rugueux)

Neurotubules

Corps de Nissl

Nomenclature des groupes de neurones et d'axones

Dans le SNC, les neurones reliés fonctionnellement et structurellement forment des agrégats appelés **noyaux**. À l'intérieur d'un noyau et entre les corps cellulaires des neurones, on trouve une région appelée **neuropile**. Le terme neuropile désigne une zone contenant des dendrites tassées les unes contre les autres, des ramifications axoniques avec de nombreuses synapses et des cellules gliales.

Des amas de neurones disposés en couche forment un **stratum** ou **lamine** (cortex cérébral). Les groupes de neurones disposés longitudinalement s'appellent des **cordons**.

Les **faisceaux d'axones** du SNC sont appelés **troncs**, **fascicules** (**faisceaux**) ou **lemniscus** (voies optiques, par exemple).

Dans le SNP, un groupe de neurones forme un **ganglion**. Un ganglion peut être **sensoriel** – ganglions de la racine dorsale ou ganglion trigéminé — ou **moteur** — ganglions viscéromoteurs ou autonomes. Les **axones provenant d'un ganglion** s'organisent en **nerfs**, **rameaux** ou **racines**.

Terminaisons synaptiques et synapses

La **terminaison synaptique** (Figure 8-6) est spécialisée dans la transmission d'un message chimique en réponse à un potentiel d'action. La **synapse** est la jonction entre la **terminaison présynaptique** d'un axone et une surface réceptrice **membranaire post-synaptique**, en général une dendrite.

Les préfixes **pré-** et **post-** se réfèrent à la direction de la transmission synaptique : (1) Le terme « **présynaptique** » désigne le côté assurant la transmission (en général, axonique). (2) L'adjectif « **post-synaptique** » désigne le côté de la réception (habituellement dendritique ou somatique, parfois axonique). Les membranes pré- et post-synaptiques sont séparées par un espace : la **fente synaptique**. Un matériel dense revêt les faces internes de ces membranes : les **densités pré- et post-synaptiques**.

Figure 8-5

Les trois principaux types de neurones : neurones bipolaire, pseudo-unipolaire et multipolaire

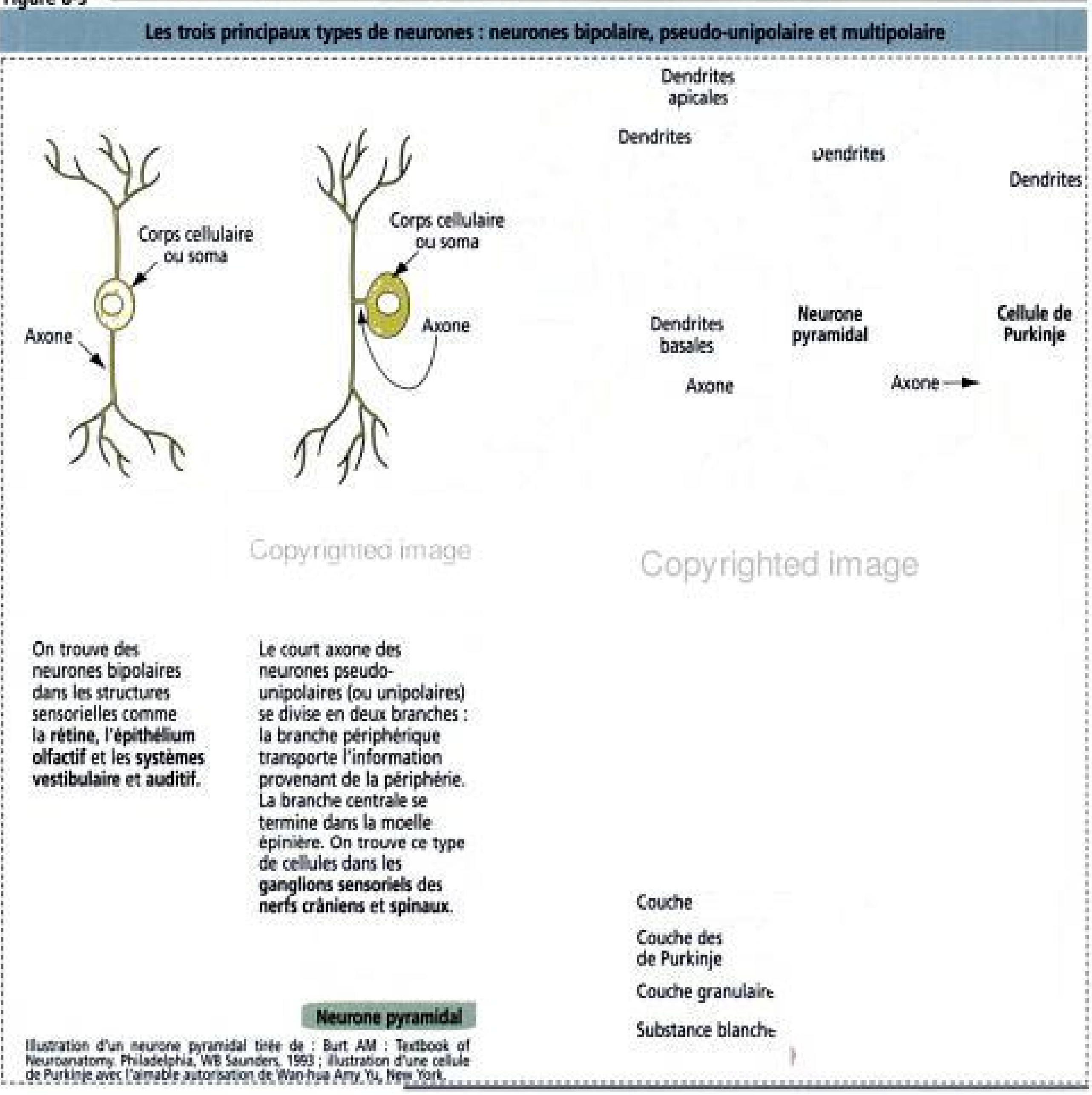


Illustration d'un neurone pyramidal tirée de : Burt AM : Textbook of Neuroanatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993 ; illustration d'une cellule de Purkinje avec l'aimable autorisation de Wan-hua Amy Yu, New York.

Les terminaisons présynaptiques contiennent un grand nombre de vésicules limitées par une membrane (de 40 à 100 nm de diamètre), les **vésicules synaptiques.** Chaque vésicule synaptique contient un **neurotransmetteur.** Dans les terminaisons présynaptiques, on trouve également des mitochondries, des composants du réticulum endoplasmique lisse, des microtubules et quelques neurofilaments.

On classe les synapses selon leur **localisation par rapport au neurone post-synaptique.** Par exemple (Figure 8-8) :

1. Dans les synapses **axo-épineuses,** l'axone se termine en face d'une épine dendritique.
2. Dans les synapses **axo-dendritiques,** l'axone se termine en face d'une dendrite.
3. Dans les synapses **axo-somatiques,** l'axone se termine en face du soma d'un neurone.
4. Dans les synapses **axo-axoniques,** l'axone se termine sur une autre terminaison axonique.

Application clinique : transport axonique du virus de la rage

Le rôle du cytosquelette et des protéines motrices (kinésine et dynéine cytoplasmique ; voir Figure 8-7) de l'axone a été étudié dans la partie consacrée au Cytosquelette du

8-6

Microtubules

Kinésine

Canal calcique voltage-dépendant

d'arrimage

Synapsine

Fente synaptique

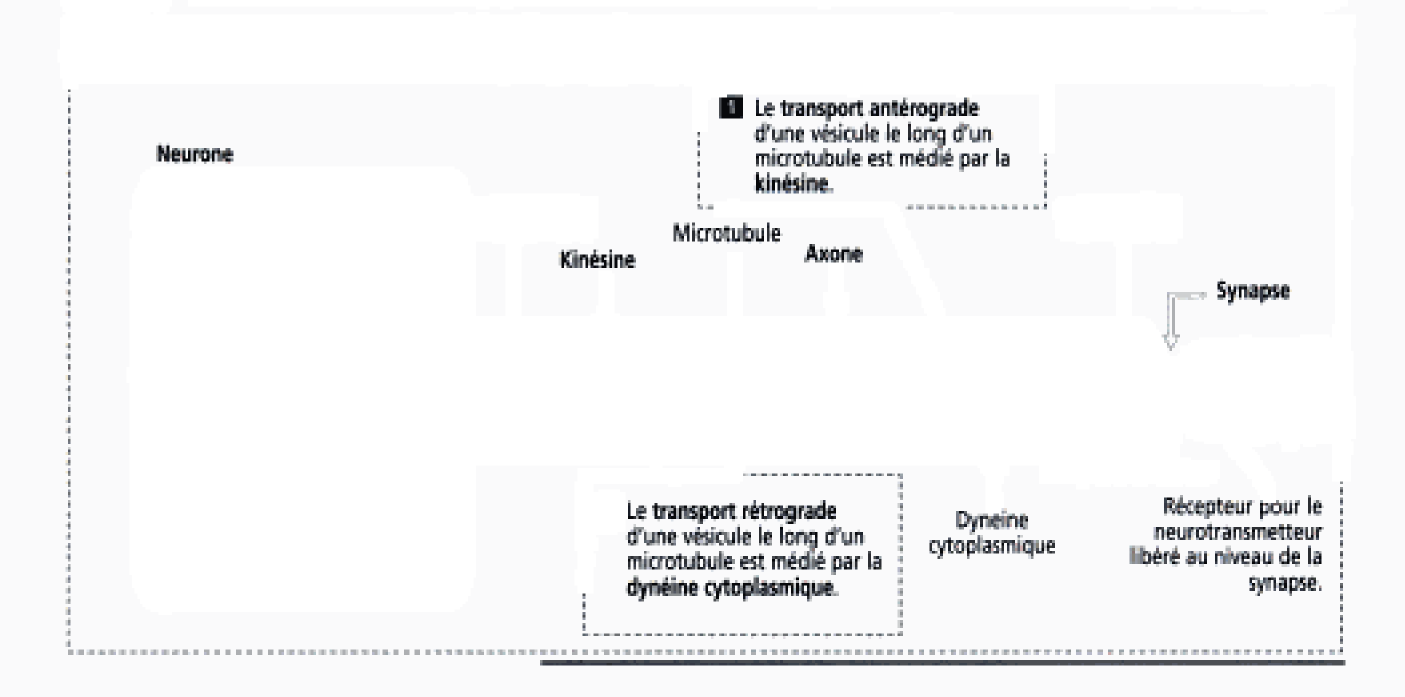
Réponse

Acétylcholinestérase associée au récepteur de l'acétylcholine

Chapitre 1, Épithélium. Nous allons à présent étendre la discussion en insistant sur le transport bidirectionnel des molécules le long de l'axone : **transport axonique antérograde** de neurotransmetteurs, **médié par la kinésine** — à partir du corps cellulaire, vers la terminaison de l'axone, et **transport axonique rétrograde** de facteurs de croissance et de composants de la terminaison axonique recyclés **médié par la dynéine cytoplasmique** — de la partie terminale de l'axone vers le corps cellulaire.

Le transport axonique joue un rôle important dans la pathogénie des maladies infectieuses neurologiques. Par exemple, le **virus de la rage**, introduit dans l'organisme par la morsure d'un animal infecté, se réplique dans le tissu musculaire pendant 2 à 16 semaines ou davantage. Après s'être fixées au **récepteur de l'acétylcholine**, les particules virales sont mobilisées par **transport axonique rétrograde** vers le corps cellulaire des neurones innervant le muscle atteint. Le virus rabique continue à se répliquer à l'intérieur des neurones infectés et les virions, qui se répandent par bourgeonnement, sont internalisés par les terminaisons des neurones adjacents. La dissémination du virus rabique atteint alors le SNC. À partir du SNC, le virus chemine par **transport axonique antérograde** le long des nerfs périphériques jusqu'aux glandes salivaires. Le virus, présent dans la salive, peut être transmis par morsure. Des **spasmes douloureux des muscles laryngo-pharyngés responsables de la déglutition** provoquent une hydrophobie (aversion pour l'eau).

Le transport axonique rétrograde vers le SNC de la **toxine tétanique** — une protéase produite par la forme sporale végétative de la bactérie *Clostridium tetani* ayant pénétré



une plaie — bloque la libération de médiateurs inhibiteurs au niveau des synapses La contraction spastique des muscles de la mâchoire (appelée **trismus**), des amplifiés et une difficulté à respirer sont les signes cliniques caractéristiques de maladie.

névroglie, « tissu conjonctif » du SNC

:ellules gliales (Gr. *glia*, colle) sont plus nombreuses que les neurones et conservent le proliférer. La plupart des tumeurs cérébrales, bénignes ou malignes, sont Lorsque le SNC est lésé, les cellules gliales se mobilisent, nettoient les un rempart autour de la zone atteinte, laissant derrière elles une « cica- » (gliose), qui interagit avec la régénération neuronale.

Les cellules gliales comprennent (1) les **astrocytes** (Figure 8-9), dérivés du **neuro-** (2) les **oligodendrocytes** (Figure 8-10), également dérivés du **neuro-ecto-** et (3) les **cellules de la microglie** (Figure 8-15), dérivées du **mésoderme**.

Contrairement aux neurones, les cellules gliales ne propagent pas de potentiels d'ac- et leurs prolongements ne ni ne transmettent de signaux électriques. La **aux neurones un support structural et de leurs fonctions.**

astrocytes, présents dans le SNC, se répartissent en deux catégories : (1) les **astro-cytes fibreux** et (2) les **astrocytes protoplasmiques**.

Les **astrocytes fibreux** prédominent dans la **substance blanche** et possèdent de longs fins peu ramifiés. Les **astrocytes protoplasmiques** résident principale- **substance grise** et ont de courts prolongements avec de nombreuses rami- courtes. Les extrémités des prolongements astrocytaires sont appelées **pieds** (Figure

est la présence d'un grand nombre de **fila-ments gliaux** GFAP, une classe de filaments intermé-diaires étudiée dans Le cytosquelette). La protéine gliale fibrillaire acide est un marqueur les astrocytes en immunohistochi-mie. Les noyaux des ovalaires et faiblement colorés.

La plupart et de la face interne de la pie-mère sont complè-tement entourés Figure 8-9) formant la *glia limitans* (égale- L'association étroite d'astrocytes avec les la régulation du métabolisme cérébral.

8-8

Terminaison axonique

Épine dendritique

Noyau

Soma

Microtubules

Épine dendritique

Vésicule synaptique

Les astrocytes entourent les neurones et leurs prolongements dans des régions dépourvues de gaine de myéline, et forment la matrice structurale du système nerveux.

Oligodendrocytes et cellules de Schwann : myélinisation

Les oligodendrocytes sont plus petits que les astrocytes et leurs noyaux sont irréguliers et intensément colorés. Leur cytoplasme contient un appareil de Golgi bien développé, d'abondantes mitochondries et un grand nombre de microtubules. L'une des fonctions des oligodendrocytes est la **myélinisation de l'axone.**

Les prolongements des oligodendrocytes enveloppent les axones autour desquels ils forment un manchon protecteur en forme de gaine (voir Figure 8-10). **La formation de cette gaine est identique à celle constituée par les cellules de Schwann autour des nerfs périphériques.**

Les gaines de myéline s'étendent de la partie initiale de l'axone jusqu'à l'extrémité terminale de leurs ramifications. Les segments de myéline formés par les prolongements d'un oligodendrocyte individuel sont appelés **segments internodaux.** Les espaces périodiquement retrouvés entre les segments internodaux sont les **nœuds de Ranvier.**

Un oligodendrocyte unique possède de nombreux prolongements et peut former 40 à 50 segments internodaux. Les nœuds de Ranvier sont des segments dénudés de l'axone situés entre deux segments internodaux de myéline. Cette région contient une forte concentration de canaux sodiques voltage-dépendants, essentiels à la **conduction saltatoire** du potentiel d'action. Au cours de la conduction saltatoire des axones myélinisés, le **potentiel d'action** « saute » d'un nœud à l'autre.

Figure 8-9

Astrocytes

Lors de la formation de la gaine de myéline, un prolongement cytoplasmique de l'oligodendrocyte s'enroule autour de l'axone et, après un tour complet, la face externe de la membrane gliale se retrouve en contact avec elle-même, formant le **mésaxone interne** (Figure 8-11).

Tandis que le processus d'enroulement de l'oligodendrocyte autour de l'axone se poursuit, les faces externes de la membrane fusionnent pour former la première **ligne intrapériodique**. En même temps, le cytoplasme est chassé de l'espace intracellulaire (comme l'est la pâte dentifrice d'un tube) et les faces cytoplasmiques fusionnent pour former la première **ligne dense**.

L'enroulement se poursuit jusqu'à ce que l'axone soit revêtu d'un grand nombre d'épaisseurs. La fusion alternée des faces cytoplasmiques et externes de la membrane se traduit par une double spirale interdigitée (Figure 8-11), l'une de **lignes intrapériodiques** (fusion des faces externes avec persistance d'un espace extracellulaire), et l'autre de **lignes denses majeures** (fusion des faces cytoplasmiques).

La ligne dense s'interrompt lorsque les faces membranaires se séparent pour enfermer le cytoplasme à la surface de la gaine (**languette**) et la ligne intrapériodique se termine à l'endroit où la languette s'écarte de la gaine. Sur les coupes longitudinales de fibres nerveuses myélinisées, on observe des **incisures de Schmidt-Lanterman**. Elles correspondent aux zones de cytoplasme de cellule de Schwann résiduel dans le SNP.

Au niveau où la gaine de myéline côtoie la région du nœud de Ranvier, un anneau de cytoplasme supplémentaire sépare les faces cytoplasmiques de la membrane cellulaire.

Ces languettes établissent un contact avec l'axolemme, la membrane superficielle de l'axone, dans la région paranodale. L'axone se ramifie en branches collatérales au niveau d'un nœud de Ranvier.

Myéline : composants lipidiques et protéiques

La composition protéique et lipidique de la myéline est quasiment identique dans le SNC et le SNP, hormis le fait que la myéline du SNP contient davantage de sphingomyéline et de glycoprotéines. Trois protéines sont particulièrement importantes (Figure 8-13) : la **protéine basique de la myéline** (MBP), la **protéine protéolipidique** (PLP) et la **protéine zéro** (P_0).

La MBP est une protéine cytosolique, liée à la membrane plasmique, présente à la fois dans la myéline du SNC et du SNP. La PLP n'existe que dans la myéline du SNC.

La protéine prédominante de la myéline du SNP est $\mathbf{P_0}$, équivalent fonctionnel de la PLP du SNC. P_0 s'étend dans l'espace extracellulaire pour établir des liaisons homophiles avec une molécule similaire de P_0 afin de stabiliser des membranes plasmiques adjacentes (voir Figure 8-13). Dans le SNC, les PLPs associées aux membranes plasmiques interagissent de la même manière et ont le même rôle stabilisant.

Figure 8-10

Oligodendrocytes

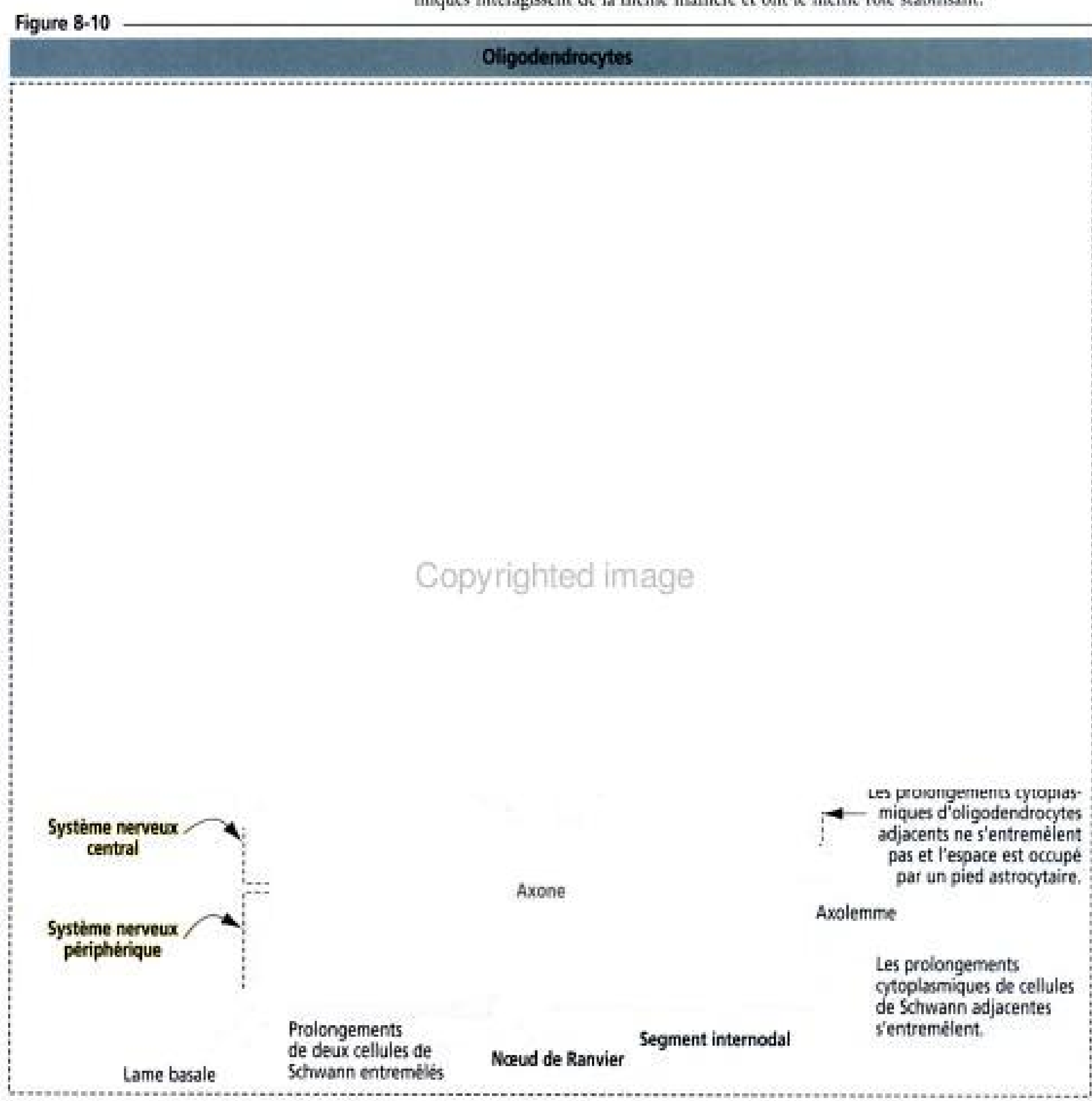
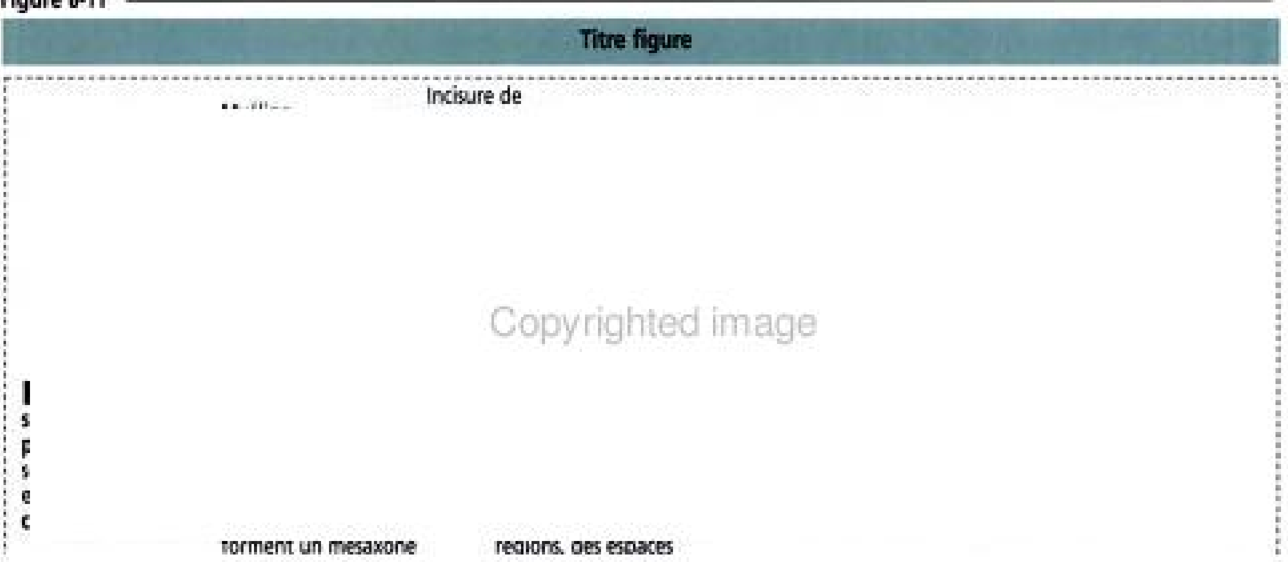


Figure 8-11



Les protéines de myéline sont des antigènes puissants jouant un rôle dans des maladies auto-immunes comme la **sclérose en plaques** dans le SNC et le **syndrome de Guillain-Barré** dans le SNP.

Certains axones du SNP ne sont pas myélinisés (Figure 8-12). Une cellule de Schwann peut recevoir plusieurs axones dans des invaginations cytoplasmiques individuelles sans produire de myéline.

Application clinique : myéline et sclérose en plaques

L'intégrité de la myéline, mais pas de l'axone, est atteinte dans les **maladies démyélinisantes** affectant la **survie des oligodendrocytes** ou l'**intégrité de la gaine de myéline**.

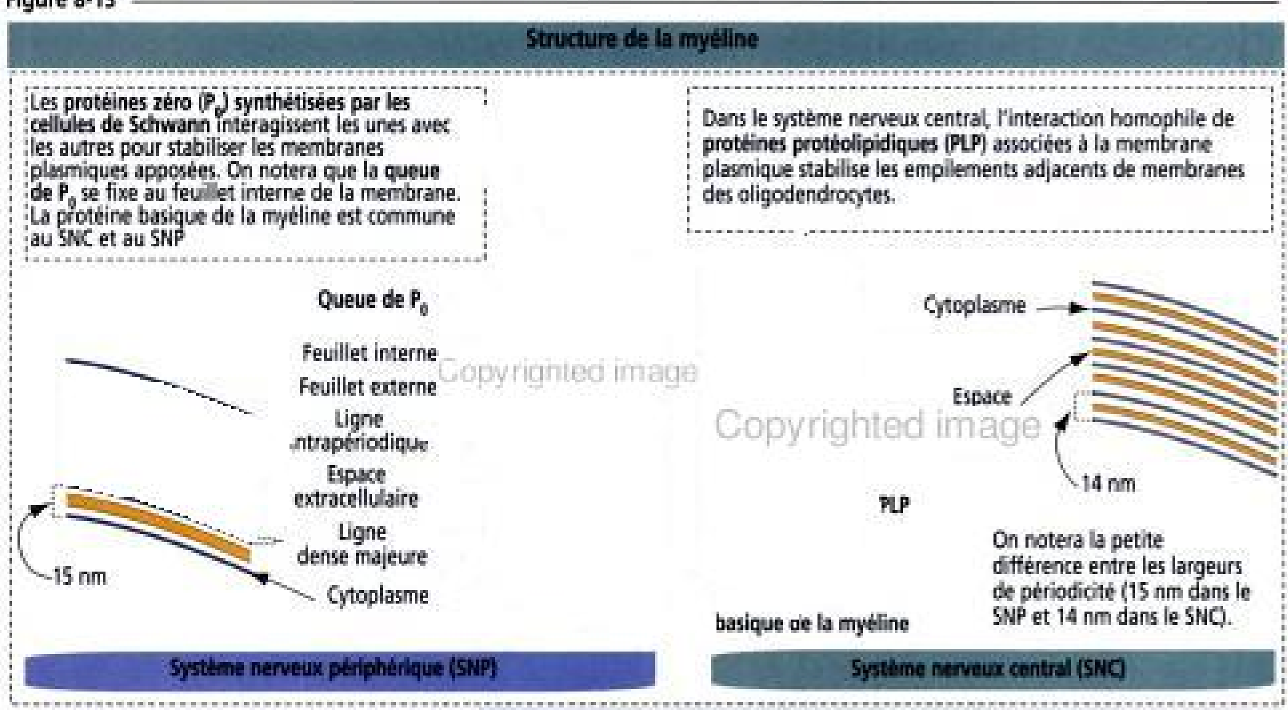
Les maladies démyélinisantes peuvent être : (1) **immunitaires**, (2) **héréditaires**, (3) **métaboliques** ou (4) **virales**.

Les **maladies démyélinisantes d'origine immunitaire** incluent la **sclérose en plaques** et les **maladies démyélinisantes monophasiques** (**névrite optique**, par exemple).

La **sclérose en plaques** (Figure 8-14) se caractérise cliniquement par des troubles neurologiques récurrents ou progressant de façon chronique, dus à la formation de

multiples zones de démyélinisation dans le SNC, en particulier dans le **cerveau**, les **nerfs optiques** et la **moelle épinière**. L'hypothèse d'une origine immunitaire de la maladie est étayée par l'existence d'une augmentation des IgG dans le liquide céphalo-rachidien

Figure 8-13



(LCR) et d'anomalies des fonctions cellulaires T. Un signe histologique caractéristique est la présence de nombreuses plaques de fibres démyélinisées.

L'**adrénoleucodystrophie** est une **maladie démyélinisante héréditaire** dans laquelle une **démyélinisation progressive** est associée à un **dysfonctionnement du cortex surrénalien**. La forme de la maladie liée à l'X est due à une mutation d'un gène codant pour une protéine de la membrane des **péroxysomes**. Un défaut de ce gène aboutit à l'accumulation d'acides gras à très longues chaînes (***very-long-chain fatty acids***, **VLCFAs**) dans le sérum.

Les **maladies démyélinisantes métaboliques** incluent la **myélinolyse centropontique**, un syndrome dans lequel on observe des troubles neurologiques à la suite de la correction rapide d'une hyponatrémie chez des sujets alcooliques ou dénutris. La présence de **lésions démyélinisées symétriques dans la protubérance** en est un signe histologique caractéristique.

La **carence en vitamine B_{12}** entraîne la démyélinisation des axones du SNC (de la moelle épinière en particulier) et du SNP.

Une **démyélinisation viro-induite** s'observe dans la **leuco-encéphalopathie multifocale progressive** provoquée par une infection virale opportuniste des oligodendrocytes, chez des patients immunodéprimés.

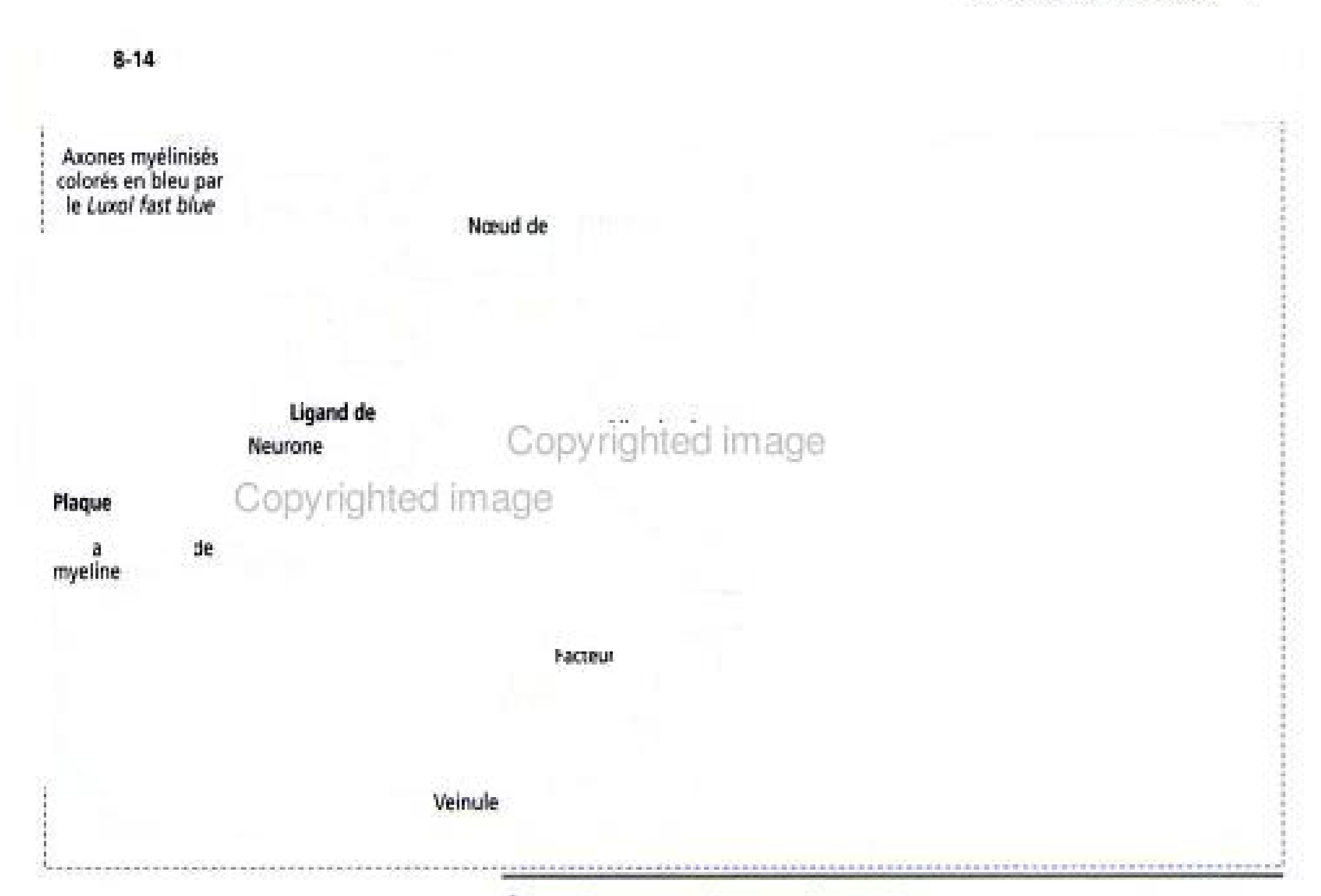
Cellules de la microglie

Les **cellules de la microglie** (Figure 8-15) possèdent les caractéristiques suivantes :

1. Elles dérivent du mésoderme et leur fonction principale est la **phagocytose.**
2. Elles sont considérées comme des agents protecteurs immuns du cerveau et de la moelle épinière.
3. Elles interagissent avec les neurones et les astrocytes et migrent vers les sites de nécrose neuronale où elles prolifèrent et phagocytent les cellules mortes.
4. Au cours de l'histogenèse de l'embryon, les cellules de la microglie mettent de côté un excès de neurones et de cellules gliales non viables, éliminés par apoptose.

Une activité microgliale substantielle a été observée dans le cerveau de patients atteints du **syndrome d'immunodéficience acquise** (SIDA). Le **virus de l'immunodéficience humaine de type 1** (VIH-1) ne s'attaque pas aux neurones mais infecte les cellules de la microglie qui produisent des cytokines toxiques pour les neurones.

La distinction entre cellules de la microglie, astrocytes et oligodendrocytes est difficile avec les techniques histologiques de routine. On utilise couramment des techniques d'immunocytochimie et d'imprégnation par l'argent pour identifier les cellules gliales.



Épendyme et plexus choroïdes

Épendyme

L'épendyme correspond à l'**épithélium cubique simple** qui recouvre la surface des ventricules cérébraux et du canal central de la moelle épinière (n.d.t. : ou canal épendymaire). L'épendyme est constitué de deux types cellulaires (Figure 8-16) : (1) les **cellules épendymaires** et (2) les **tanycytes**.

Les **cellules épendymaires** forment un épithélium cubique simple, bordant les cavités ventriculaires du cerveau et le canal central de la moelle épinière. Ces cellules se différencient à partir des **cellules germinales** ou **ventriculaires** du tube neural de l'embryon (voir Développement du système nerveux).

Le domaine apical des cellules épendymaires possède de très nombreuses **microvillosités** et un ou plusieurs cils. Les cellules épendymaires voisines sont unies par des **desmosomes**. Leur domaine basal est en contact avec les **prolongements astrocytaires**.

Les **tanycytes** sont des cellules épendymaires spécialisées munies de prolongements basaux qui s'insinuent entre les prolongements astrocytaires pour former des pieds terminaux sur les vaisseaux sanguins.

Au cours du développement, la couche cellulaire épendymaire vient au contact des méninges très vascularisées, formant la **tela choroidea** du toit des troisième et quatrième ventricules et s'étendant le long de la fissure choroïdienne des ventricules latéraux. Ces cellules se différencient en cellules sécrétoires et s'associent aux vaisseaux méningés pour former les **plexus choroïdes**.

Plexus choroïdes

Les cellules des plexus choroïdes sont fortement polarisées (Figure 8-17). Leur **domaine apical** possède des microvillosités et des **jonctions serrées** unissent les cellules adjacentes. Le **domaine basolatéral** forme des replis interdigités et les cellules reposent sur une membrane basale.

Sous la lame basale, on trouve des capillaires à cellules endothéliales fenêtrées. Les macromolécules du plasma sanguin peuvent passer librement dans l'espace sous-épithélial ; cependant, elles ne peuvent passer directement dans le LCR du fait de l'existence des interdigitations très développées du domaine basolatéral et des jonctions serrées du domaine apical.

Le liquide céphalo-rachidien (LCR)

Les plexus choroïdes des troisième et quatrième ventricules et des ventricules latéraux produisent le LCR.

Le LCR s'écoule depuis le quatrième ventricule dans le cerveau et dans l'espace médullaire sous-arachnoïdien par l'intermédiaire d'ouvertures médiane et latérales. Après avoir pénétré dans l'espace sous-arachnoïdien, le LCR quitte le SNC et rejoint la circulation sanguine, au niveau du sinus sagittal supérieur (Figure 8-18).

Le LCR protège et soutient le cerveau et la moelle épinière contre les pressions externes qui s'exercent sur le crâne ou la colonne vertébrale (effet amortisseur). De plus, le LCR permet l'élimination des déchets métaboliques grâce au drainage continu des cavités ventriculaires et de l'espace sous-arachnoïdien. Le volume de LCR varie avec le volume sanguin intracrânien. La libre communication du LCR entre les compartiments protège le système nerveux des variations de pression.

Système nerveux périphérique

Le SNP inclue tous les éléments neuronaux en dehors du cerveau et de la moelle épinière. Les nerfs périphériques sont les **nerfs crâniens** et les **nerfs spinaux** (n.d.t. : ou nerfs rachidiens).

Le SNP contient **deux types de cellules de soutien** : (1) les **cellules de Schwann**, équivalents des oligodendrocytes du SNC et (2) les **cellules satellites**, entourant les corps cellulaires des neurones dans les ganglions sensoriels et autonomes. Nous en reparlerons plus loin.

Les fibres nerveuses individuelles du SNP sont engainées par des **cellules de Schwann** (Figure 8-19). Dans les **fibres myélinisées**, une cellule de Schwann s'enroule autour d'un axone, formant un manchon de myéline analogue à celui formé par les oligodendrocytes du SNC (voir Figure 8-10). Dans les **fibres non myélinisées**, une seule cellule de Schwann enveloppe plusieurs axones (voir Figure 8-12).

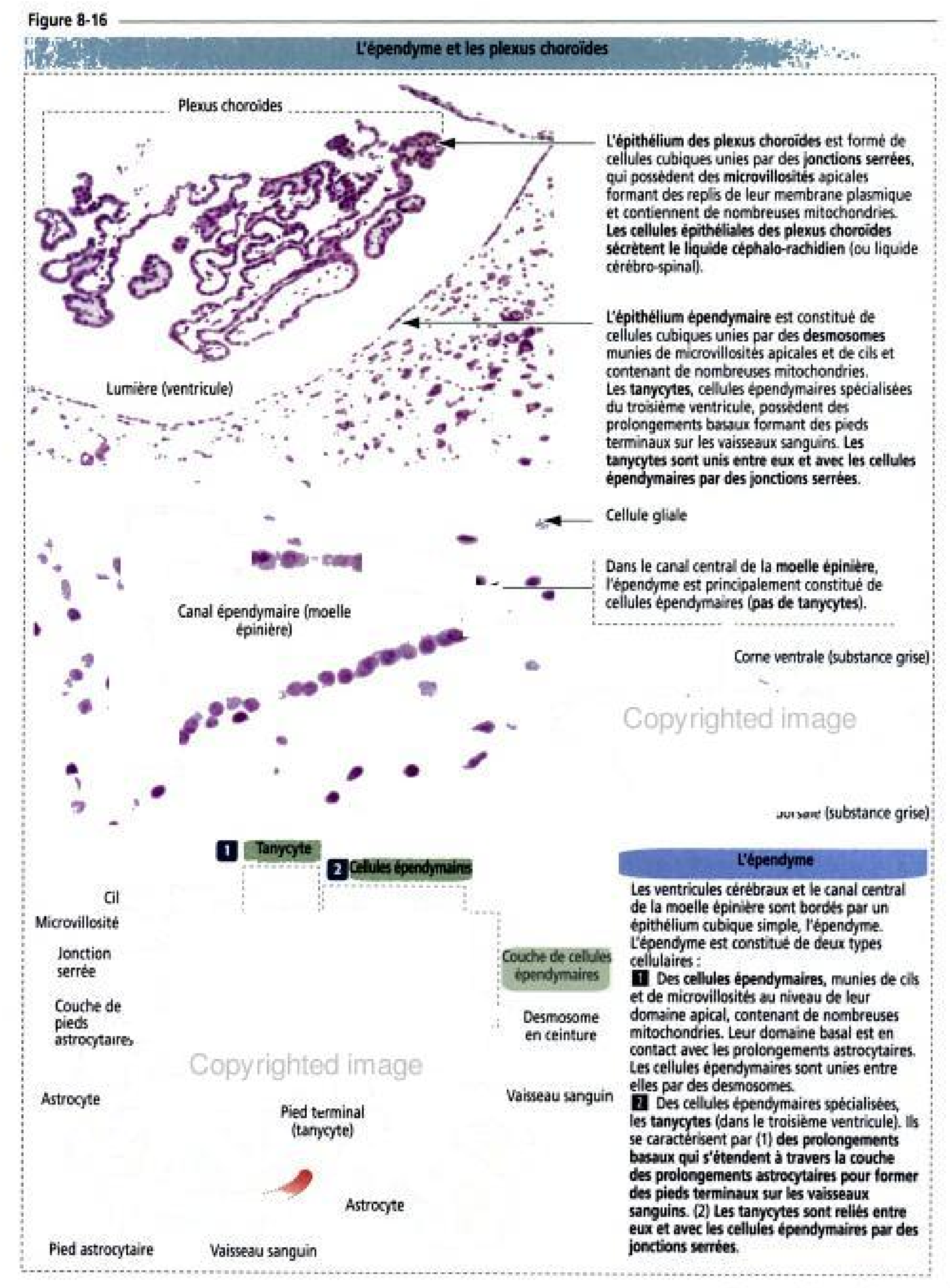
Il existe **deux différences importantes entre les cellules de Schwann et les oligodendrocytes** : (1) une seule cellule de Schwann ne peut former qu'un seul segment internodal de myéline alors qu'un oligodendrocyte peut en former 40 à 50. (2) Les fibres non myélinisées du SNP sont incluses dans des cellules de Schwann, tandis que celles du SNC ne sont pas engainées par les oligodendroyctes mais peuvent être recouvertes d'astrocytes.

Structure d'un nerf périphérique

En plus des cellules de Schwann, les nerfs périphériques possèdent trois épaisseurs de tissu conjonctif supplémentaires (Figure 8-19 et 8-29) : (1) l'**épinèvre**, (2) le **périnèvre** et (3) l'**endonèvre**.

Figure 8-16

L'épendyme et les plexus choroïdes



L'épithélium des plexus choroïdes est formé de cellules cubiques unies par des **jonctions serrées**, qui possèdent des **microvillosités** apicales formant des replis de leur membrane plasmique et contiennent de nombreuses mitochondries. **Les cellules épithéliales des plexus choroïdes sécrètent le liquide céphalo-rachidien** (ou liquide cérébro-spinal).

L'épithélium épendymaire est constitué de cellules cubiques unies par des **desmosomes** munies de microvillosités apicales et de cils et contenant de nombreuses mitochondries.
Les **tanycytes**, cellules épendymaires spécialisées du troisième ventricule, possèdent des prolongements basaux formant des pieds terminaux sur les vaisseaux sanguins. **Les tanycytes sont unis entre eux et avec les cellules épendymaires par des jonctions serrées.**

Dans le canal central de la **moelle épinière**, l'épendyme est principalement constitué de cellules épendymaires (**pas de tanycytes**).

L'épendyme

Les ventricules cérébraux et le canal central de la moelle épinière sont bordés par un épithélium cubique simple, l'épendyme.
L'épendyme est constitué de deux types cellulaires :

1 Des **cellules épendymaires**, munies de cils et de microvillosités au niveau de leur domaine apical, contenant de nombreuses mitochondries. Leur domaine basal est en contact avec les prolongements astrocytaires. Les cellules épendymaires sont unies entre elles par des desmosomes.

2 Des cellules épendymaires spécialisées, les **tanycytes** (dans le troisième ventricule). Ils se caractérisent par (1) **des prolongements basaux qui s'étendent à travers la couche des prolongements astrocytaires pour former des pieds terminaux sur les vaisseaux sanguins.** (2) **Les tanycytes sont reliés entre eux et avec les cellules épendymaires par des jonctions serrées.**

Figure 8-17

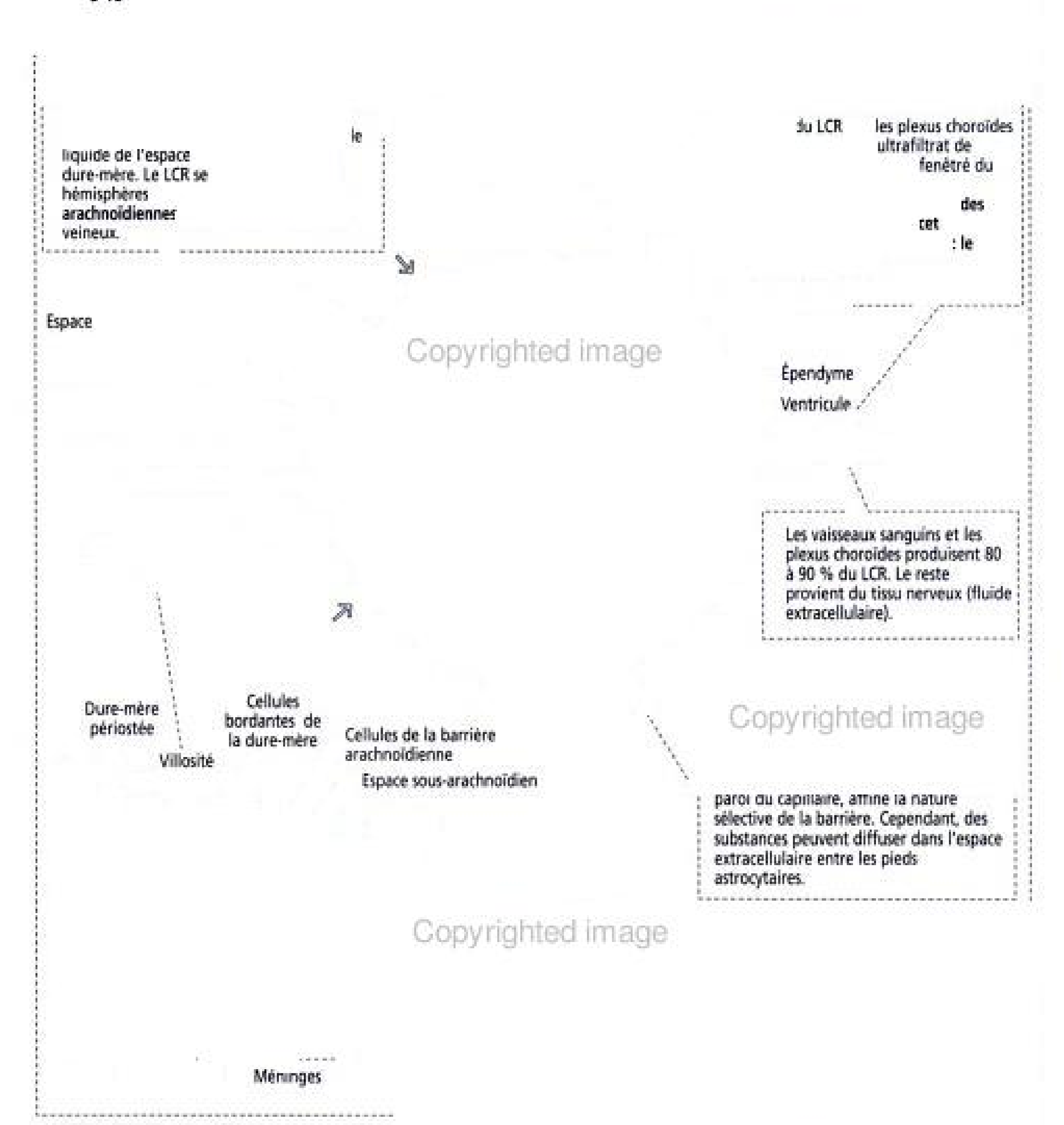
L'épinèvre, formé par du collagène de type I et des fibroblastes, recouvre l'intégralité du nerf. À l'intérieur du nerf, le périnèvre sépare les axones en fascicules. Plusieurs couches concentriques de fibroblastes, possédant des caractéristiques inhabituelles, constituent le périnèvre : (1) une lame basale entoure les couches de fibroblastes. (2) Les fibroblastes sont unis entre eux par des jonctions serrées pour former une barrière protectrice : la **barrière sang-nerf**.

L'endonèvre entoure les axones individuels et les cellules de Schwann qui leur sont associées. Il est formé de fibrilles de collagène de type III et de quelques fibroblastes dispersés entre les fibres nerveuses. Les cellules endothéliales des **capillaires de l'endonèvre** sont des éléments supplémentaires de la barrière sang-nerf. Les capillaires de l'endonèvre dérivent des vasa vasorum et sont bordés par des cellules endothéliales continues unies par des jonctions serrées.

Application clinique : démyélinisation segmentaire et dégénérescence axonique

Les maladies affectant les cellules de Schwann conduisent à une perte de myéline ou **démyélinisation segmentaire**. La lésion du neurone et de son axone aboutit à la **dégénérescence axonique** (**dégénérescence wallerienne**, décrite pour la première fois par le physiologiste anglais Augustus Volney Waller, 1816-1870).

8-18



La dégénérescence axonique (Figure 8-21) peut être suivie par une **régénération de l'axone**. Rappelez-vous notre discussion dans le Chapitre 7, Muscle, sur l'unité motrice, unité fonctionnelle du système neuromusculaire. De ce fait, la démyélinisation segmentaire et la dégénérescence axonique affectent l'unité motrice et provoquent une **paralysie** et une **atrophie musculaires**. La physiothérapie sur les muscles paralysés permet d'éviter leur dégénérescence avant que les axones moteurs en régénération n'aient atteint l'unité motrice.

La **démyélinisation segmentaire** survient lorsque la fonction de la cellule de Schwann est anormale ou lorsqu'il y a une lésion de la gaine de myéline, par exemple,

Ép

sanguin

Ranvier

une lésion nerveuse de type écrasement. Si la fibre nerveuse est complètement détruite, les chances de régénération sont très minces à moins qu'un segment nerveux ne soit greffé. **La présence de l'endonèvre est essentielle pour la prolifération des cellules de Schwann.** Les cellules de Schwann aident un bourgeon axonique, à partir du moignon proximal de l'axone, à atteindre l'extrémité de l'organe (muscle, par exemple).

Plusieurs bourgeons peuvent croître dans le tissu conjonctif et, en même temps que les cellules de Schwann en prolifération, former une masse appelée **neurome d'amputation.** Les neuromes d'amputation empêchent la repousse de l'axone après un trauma-

Figure 8-20

Système nerveux Système

tisme et doivent être éliminés chirurgicalement pour permettre la réinnervation de l'organe terminal périphérique.

La régénération axonique est un processus très lent. Elle commence 2 semaines après la lésion et ne s'achève, si elle réussit, qu'après plusieurs mois. Les cellules de Schwann remyélinisent la portion dénudée de l'axone, mais la longueur du segment internodal de myéline est raccourcie.


Soma
Lame basale
.ieuro-
musculaire
Endonèvre
Nœud de Ranvier
Corps ou substance de Nissl
Segment internodal
Muscle squelettique
Cellule de Schwann
Terminaison nerveuse en dégénérescence
Moignon proximal
Un bourgeon axonique prolifère dans la perte de substance
La
et le gonflement du corps cellulaire du neurone persistent
Les bourgeons axoniques aberrants dégénèrent
La chromatolyse cesse
La
est

La **dégénérescence axonique** résulte de la destruction primitive de l'axone par une atteinte métabolique ou toxique et est suivie par la démyélinisation et la dégénérescence du corps cellulaire du neurone. Ce processus est appelé **dégénérescence axonique distale rétrograde.**

La régénération des fibres nerveuses du SNC est impossible jusqu'à présent en raison des facteurs suivants : (1) Il n'existe pas d'endonèvre à ce niveau. (2) Les oligodendrocytes ne prolifèrent pas comme les cellules de Schwann et un seul oligodendrocyte correspond à un grand nombre d'axones. (3) Les astrocytes élaborent un tissu cicatriciel (cicatrice astrocytaire).

Application clinique : maladies neurodégénératives

Les processus dégénératifs de groupes de neurones spécifiques du cerveau provoquent des troubles des mouvements, des syndromes démentiels et des perturbations de l'autonomie. Les maladies neurodégénératives incluent :

1. La **sclérose latérale amyotrophique** (Figure 8-22), une maladie progressive du neurone moteur débutant par une faiblesse modérée d'un membre et progressant jusqu'à des paralysies sévères (troubles de la déglutition et respiratoires), aboutissant à la mort en 3 ans environ. On en ignore la cause. Dans quelques cas familiaux, une mutation de la **superoxyde dismutase cuivre-zinc (SOD 1)** a été rapportée.

2. La **maladie de Parkinson** est une maladie progressive du mouvement caractérisée par un tremblement de repos, le ralentissement des mouvements volontaires (**troubles hypokinétiques**) et une rigidité de mouvements. Cette maladie est due à **une perte des neurones dopaminergiques du locus niger (substantia nigra)**. Bien que la cause de cette maladie soit inconnue, des développements récents sur la compréhension de l'organisa-

tion fonctionnelle des ganglions de la base du crâne ont conduit au développement de nouvelles thérapies pharmacologiques et chirurgicales (**thalamotomie** et **pallidotomie**).

3. La **maladie d'Alzheimer**, une démence corticale progressive affectant le langage, la mémoire et la vision, ainsi que l'émotion et la personnalité. Des mutations des gènes codant pour les **préséniIines-1** et **2** et pour la **protéine précurseur de l'amyloïde β (βAPP)** ont été retrouvées dans des formes familiales de maladie d'Alzheimer. La Figure 8-23 résume les événements moléculaires essentiels observés dans le cerveau des patients atteints de cette maladie, en particulier la formation de **plaques amyloïdes**. Des altérations de la fonction stabilisante de **tau**, une protéine associée aux microtubules, aboutissent à l'accumulation de paires de protéine tau « entortillées » dans les neurones. La Figure 8-7 souligne le rôle des microtubules dans le transport axonique, fonction affectée par les anomalies de la protéine tau.

L'héritage d'un ou plusieurs allèles de l'**apolipoprotéine Eε4 (locus APOE)** indique l'existence d'un facteur de risque. L'allèle ε4 est associé à la survenue, à un âge plus précoce, de la forme commune de la maladie d'Alzheimer. Les homozygotes ε4/ε4, représentant environ 2 % de la population générale, ont beaucoup plus de risque de développer la maladie.

Il n'existe aucun traitement efficace de la maladie d'Alzheimer. Le traitement symptomatique est utile au cours des stades précoces de la démence.

Ganglions sensoriels

Les ganglions sensoriels des racines nerveuses spinales postérieures et des troncs des nerfs crâniens **trijumeau**, **facial**, **glosso-phrayngien** et **vague** ont une organisation identique (Figure 8-24).

8-24

Racine dorsale

Moelle épinière

Racine ventrale

Ganglion sympathique

Faisceau de fibres nerveuses

Amas de neurones pseudo-unipolaires

Épinèvre

Le **ganglion de la racine dorsale** (ganglion sensoriel) est entouré par une capsule de tissu conjonctif (épinèvre). Les **neurones** du ganglion **ont tendance à se regrouper et sont de type pseudo-unipolaire.** Les faisceaux de **fibres nerveuses sont myélinisés** et cheminent entre les neurones. Chaque neurone est entouré de cellules satellites épithélioïdes (cellules de type cellule de Schwann dérivant de la crête neurale) associées à une lame basale. Sous la lame basale, des fibroblastes et des fibres de collagène s'agrègent pour former une capsule.

Cellule satellite (cellule de type cellule de Schwann)

Axone post-ganglionnaire myélinisé

Lame basale

Nucléole

Noyau

Le

es

à

au

sont de

plupart.
par des
de
que dans

Cellule satellite

spinal.

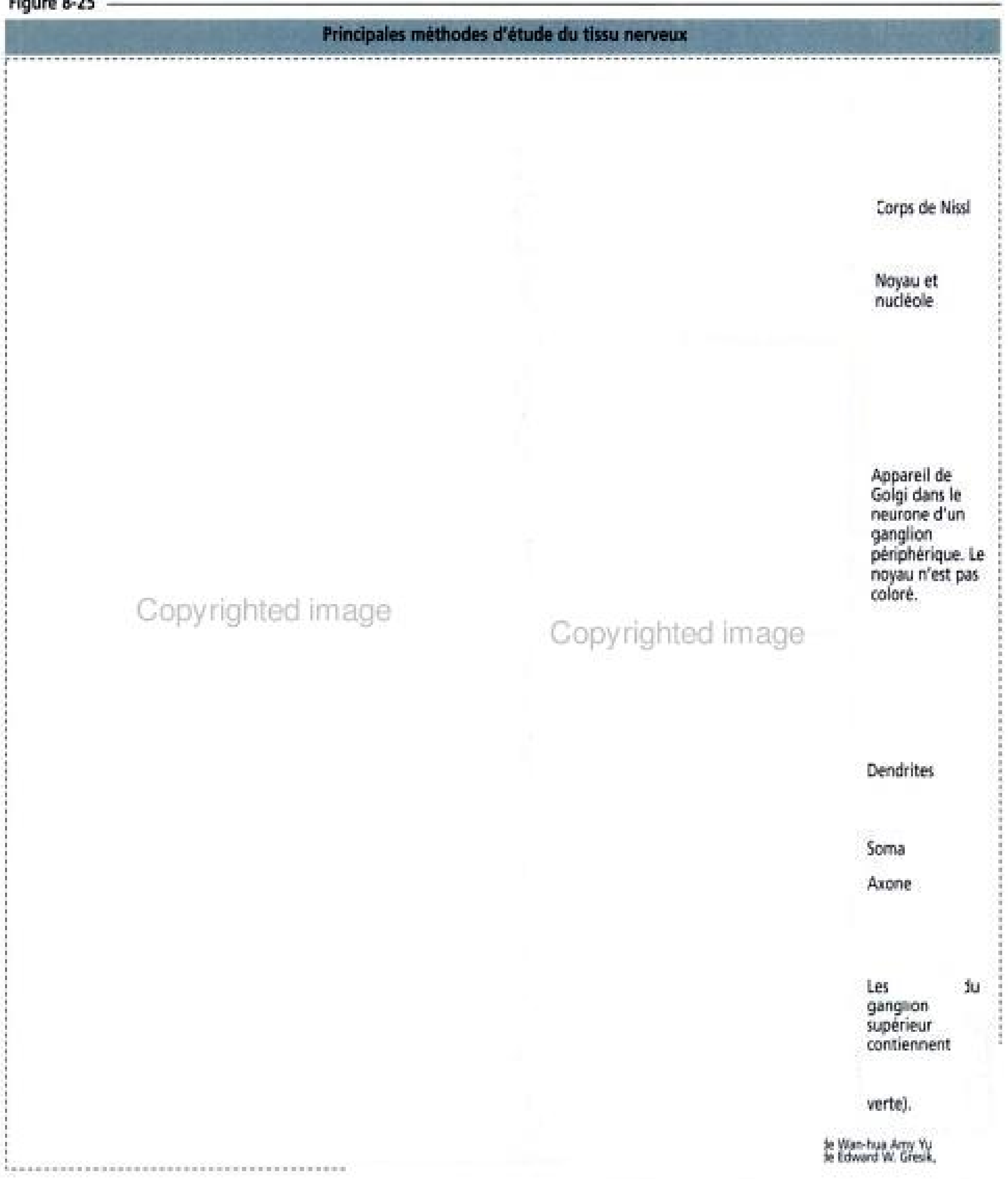
one
préganglionnaire

Axone post-ganglionnaire

Cellule satellite

Figure 8-25

Principales méthodes d'étude du tissu nerveux



Une capsule de tissu conjonctif, représentant la continuité de l'épinèvre et du périnèvre, entoure chaque ganglion. Les neurones sont de type **pseudo-unipolaire** (unipolaire) avec un seul prolongement **non myélinisé** naissant de chaque corps cellulaire. Le court prolongement se sépare en une branche **périphérique** et en une branche **centrale**. La branche périphérique atteint une terminaison sensorielle périphérique et se termine en dendrites. La branche centrale gagne le SNC. Le corps cellulaire du neurone est entouré d'une couche de **cellules satellites** aplaties, identiques aux cellules de Schwann et en continuité avec elles, entourant les prolongements central et périphérique de chaque neurone.

Un influx nerveux atteignant la bifurcation en T court-circuite le corps cellulaire du neurone, cheminant de l'axone périphérique vers l'axone central.

Ganglions autonomes (sympathiques et parasympathiques)

Les ganglions autonomes sont situés dans les **troncs sympathiques**, dans les **plexus** (plexus cœliaque et mésentérique, par exemple) et près ou à l'intérieur des viscères (plexus d'**Auerbach** et de **Meissner**).

Comme dans un ganglion sensoriel, une couche de tissu conjonctif en continuité avec l'épinèvre et le périnèvre de la fibre nerveuse périphérique (voir Figure 8-24) entoure chaque ganglion autonome. Les neurones d'un ganglion autonome sont de type **multipolaire. Les dendrites sont en contact avec les axones myélinisés des neurones préganglionnaires (rameaux blancs).** Les **axones sont de faible diamètre et ne sont pas myélinisés (rameaux gris)**. Chaque corps cellulaire neuronal est entouré par des **cellules satellites** de type cellules de Schwann.

Méthodes neuro-histologiques

Le tissu nerveux possède des caractères spécifiques que l'on n'observe pas dans les autres tissus fondamentaux colorés par les techniques de routine comme l'hématoxyline-éosine. Par exemple, les **colorants basiques** permettent de mettre en évidence la substance de Nissl (ribonucléoprotéines) dans le cytoplasme des neurones (Figure 8-25).

Les **méthodes à l'argent réduit** produisent des dépôts sombres dans différentes structures des neurones et des cellules gliales. La **méthode de Golgi** est particulièrement intéressante dans l'étude des dendrites. L'une de ses variantes permet d'identifier les cytomembranes et les vésicules de l'appareil de Golgi.

Les **colorations de la myéline** reposent sur l'utilisation de colorants ayant une affinité de liaison pour les protéines liées à des phospholipides. On les utilise pour mettre en évidence les faisceaux de fibres. En neuropathologie, on utilise des techniques combinant la méthode de Nissl et les colorations de la myéline.

Un **marqueur**, comme la peroxydase de raifort, injecté dans un neurone à l'aide d'une micropipette, a été utilisé pour étudier le transport antérograde. De même, des marqueurs injectés dans des terminaisons nerveuses permettent d'identifier leur neurone d'origine grâce à son transport rétrograde. L'utilisation d'un marqueur dépend des propriétés des cellules vivantes du système nerveux.

Des techniques histochimiques sont utilisées pour localiser des substances (par exemple catécholamines, enzymes et autres) présentes dans des populations spécifiques de neurones.

9. ORGANES SENSORIELS : VISION ET AUDITION

L'œil

L'œil peut accommoder, ajuster l'intensité lumineuse à sa convenance et convertir la lumière en influx électriques interprétés dans le cerveau. Chez l'homme, l'œil est enfermé dans une cavité osseuse, l'orbite, et connecté au cerveau par le nerf optique. Le globe oculaire protège et facilite la fonction des photorécepteurs de la rétine, la couche interne du globe oculaire.

Le globe oculaire est constitué de **trois tuniques** ou **couches** qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur (Figure 9-1) : (1) la **sclérotique** et la **cornée**, (2) l'**uvée** et (3) la **rétine**.

À l'intérieur du globe oculaire, on observe trois cavités distinctes communicantes : la **chambre antérieure**, la **chambre postérieure** et la **cavité vitrée**. L'**humeur aqueuse** circule de la chambre postérieure vers la chambre antérieure. Le **cristallin** est situé devant la cavité vitrée contenant l'**humeur vitrée**. La **cavité osseuse orbitaire**, les **paupières**, la **conjonctive** et l'**appareil lacrymal** protègent le globe oculaire.

L'**artère ophtalmique**, une branche de la carotide interne, apporte les nutriments à l'œil et au contenu de l'orbite. Les **veines orbitaires supérieure** et **inférieure** constituent

Figure 9-1

Anatomie de l'œil

L'œil est constitué de trois chambres :
1. La **chambre antérieure** est l'espace compris entre la cornée et la face antérieure de l'iris.
2. La **chambre postérieure** s'étend de la face postérieure de l'iris jusqu'au cristallin.
3. La **cavité vitrée** ou **corps vitré** est postérieure au cristallin et correspond au compartiment le plus volumineux.

Le globe oculaire humain est grossièrement sphérique avec un diamètre d'environ 24 mm. Le pôle antérieur du globe oculaire est le centre de la **cornée**. Son pôle postérieur se situe entre le **disque optique** et la **fovea**, une dépression peu profonde de la rétine. L'**axe anatomique** (également appelé axe optique) est la ligne reliant les deux pôles. L'**axe visuel** relie le centre apparent de la pupille et le centre de la fovea, partageant le globe oculaire en deux moitiés **nasale et temporale**.

Le globe oculaire est entouré par un coussin de tissu mou occupant la cavité osseuse orbitaire du crâne. Le tissu mou inclut du tissu conjonctif, de la graisse, des muscles, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et les glandes lacrymales. La face antérieure du globe oculaire est reliée aux téguments par la **conjonctive** qui borde la face interne des paupières et se réfléchit sur le globe oculaire en lisière de la cornée.

les principales voies de drainage de l'œil. Les veines se vident dans les **sinus caverneux intracrâniens**.

Développement de l'œil

Un bref résumé du développement de l'œil est essentiel à la compréhension des relations entre les différentes couches du globe oculaire. Les composants de l'œil dérivent (1) de l'**ectoderme** superficiel de la tête ; (2) des parois latérales **neuro-ectodermiques** du cerveau de l'embryon dans la région du diencéphale ; (3) et du **mésenchyme**.

L'ouverture d'évaginations latérales, à gauche et à droite du diencéphale, donne naissance à deux **vésicules optiques** neuro-épithéliales, dont chacune reste attachée au cerveau par un **pédoncule optique** creux (Figure 9-2). L'ectoderme superficiel de la tête s'invagine dans la vésicule optique formant une **vésicule cristallinienne** qui se referme. Le mésenchyme entoure à la fois la vésicule cristallinienne et la vésicule optique adjacente.

La vésicule optique s'invagine et devient une **cupule optique** à double paroi (voir Figure 9-2). La **fissure optique** ou **fente colobomique** se forme lorsque la couche externe de la cupule optique devient l'**épithélium pigmentaire**. Les cellules de la couche interne prolifèrent et se stratifient pour former la **rétine neurale** ou **rétine optique proprement dite**. Le mésenchyme qui s'étend dans l'invagination de la cupule optique acquiert une consistance gélatineuse et devient le **composant vitreux** de l'œil. La **vésicule cristallinienne** est mise en place par les bords libres de la cupule optique et par le mésenchyme avoisinant.

À la face externe de la cupule optique, la coque mésenchymateuse se différencie et devient le **manteau choroïde vasculaire** de l'œil ainsi que les composants fibreux de la

Figure 9-2

Espace intrarétinien
Mésenchyme
Ectoderme
Pédoncule optique

Vésicule cristallinienne
Couche neurale
Couche pigmentée
6e semaine : Cupule optique
Mé
ure sclérotique
Future cornée
Vaisseau

Vésicule cristallinienne
Fissure
fente c
Couche neurale
Couche pigmentée

sclérotique et de la **cornée** (Figure 9-3). En arrière du cristallin, le manteau vasculaire choroïdien forme le **corps ciliaire**, le **muscle ciliaire** et les **procès ciliaires**. En avant du cristallin, il forme le tissu de soutien de l'**iris**. Les procès ciliaires sécrètent l'**humeur aqueuse** qui s'accumule d'abord dans la **chambre postérieure** (entre l'iris et le cristallin) puis gagne la chambre antérieure (entre le cristallin et la cornée) en traversant la pupille. L'humeur aqueuse quitte la chambre antérieure par le **canal de Schlemm**, une petite veine (**sinus veineux de la sclérotique**) encerclant l'œil à la lisière antérieure du manteau choroïdien.

Autour de la cupule optique arrondie, les couches interne et externe forment l'**épithélium postérieur** du **corps ciliaire** et de l'**iris**. Les muscles sphinctérien et **dilatateur de la pupille** se développent à partir de l'épithélium postérieur.

La couche interne de la cupule optique devient la couche neurale de la rétine qui se différencie en **cellules photo-sensorielles**, **neurones bipolaires** et **neurones ganglionnaires** (incluant les **cellules amacrines** et les **cellules horizontales** entremêlées ainsi que les **cellules gliales de Müller**). Les axones provenant des neurones ganglionnaires forment la couche de fibres nerveuses de la rétine qui converge vers le pédoncule optique occupant la fissure optique pour constituer le **nerf optique**. La fissure optique devient la voie de sortie de la cupule optique (excepté au niveau de sa périphérie).

La tunique externe de l'œil

La sclérotique ou sclère

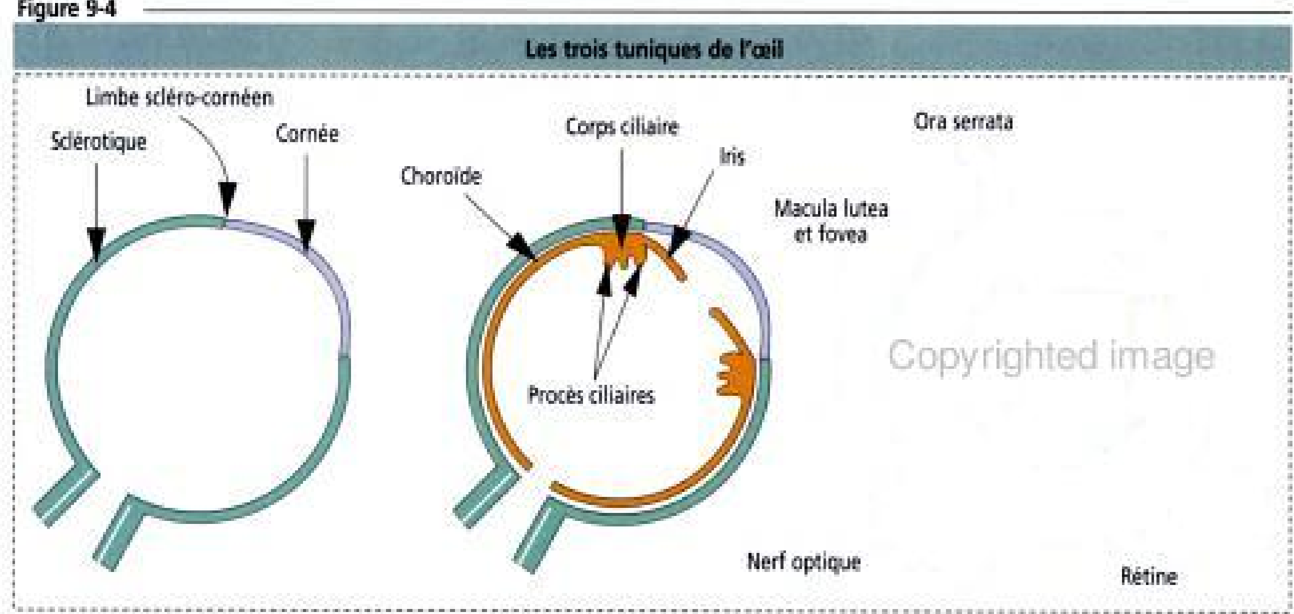
La sclérotique (Figure 9-4) est une couche de 1 à 0,4 mm d'épaisseur de collagène et de fibres élastiques produits par les fibroblastes. La partie interne de la sclérotique fait face à la choroïde dont elle est séparée par une couche de tissu conjonctif lâche et par un réseau de tissu élastique appelé **lame suprachoroïdienne**. Les tendons des six muscles extrinsèques de l'œil s'attachent sur la face externe de la sclérotique.

La cornée

La cornée mesure 1,1 à 0,8 mm d'épaisseur et possède un rayon de courbure inférieur à celui de la sclérotique. Elle est transparente, dépourvue de vaisseaux sanguins et très riche en terminaisons nerveuses. La face antérieure de la cornée est en permanence humidifiée par un film de larmes entretenu par les microvillosités des cellules épithéliales apicales. La cornée est l'un des rares organes à pouvoir être transplanté sans risque d'être rejeté par le système immunitaire de l'hôte. Ceci est dû au fait que la cornée est dépourvue de vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Figure 9-4

Les trois tuniques de l'œil



transparente. Le reste de la paroi de l'œil, la **sclérotique** (Gr. *scleros*, dur), est opaque et bordé intérieurement par la couche moyenne ou couche vasculaire pigmentée qui absorbe la lumière. Le **limbe scléro-cornéen** est la zone de transition entre l'épithélium de la conjonctive et celui de la cornée. Le limbe représente également la frontière entre la cornée transparente et la sclérotique opaque.

La couche scléro-cornéenne :

1. Protège les structures internes de l'œil.
2. Maintient, avec la pression du liquide intra-oculaire, la forme et la consistance du globe oculaire.

l'œil, cette couche vasculaire s'épaissit et forme le **corps ciliaire**. Les **procès ciliaires** s'étendent vers l'intérieur à partir du corps ciliaire. La couche vasculaire se poursuit jusqu'à l'**iris** dont l'extrémité libre délimite la **pupille**.

1. La couche vasculaire est **pigmentée**, une propriété qui protège la surface interne de l'œil de la lumière et réduit sa réflexion.
2. C'est à travers cette couche que cheminent les vaisseaux sanguins.
3. Sa portion antérieure contient du muscle lisse : le **muscle du corps ciliaire** et le **constricteur** et le **dilatateur** de l'iris. Le muscle lisse du corps ciliaire régule la tension du **zonule de Zinn** ou **ligament suspenseur** du cristallin, et de ce fait est un élément important du mécanisme de l'**accommodation**.

rétine optique, neurale ou sensorielle). La rétine possède une zone **sensible à la lumière** (pars optica) sur ses deux tiers postérieurs et une **zone insensible à la lumière** (pars ciliaris et iridica) sur son tiers antérieur. La bordure festonnée séparant ces deux zones est appelée **ora serrata** (Lat. *ora*, bord ; *serrata*, en forme de scie).

La rétine contient des **neurones photorécepteurs** (cônes et bâtonnets), des **neurones de conduction** (cellules bipolaires et ganglionnaires), des **neurones d'association** (cellules amacrines et horizontales) et des **cellules gliales de soutien**, les **cellules de Müller**.

Chaque œil contient environ 125 millions de bâtonnets et de cônes mais seulement 1 million de cellules ganglionnaires. Le nombre de cônes et de bâtonnets varie à la surface de la rétine. **Seuls des cônes sont présents au niveau de la fovea** (0,5 mm de diamètre) où la vision des petits détails est la meilleure. Les axones provenant des cellules ganglionnaires rétiniennes traversent la surface de la rétine, convergent vers la **papille** ou **disque optique** et quittent l'œil par l'intermédiaire de multiples trous de la sclérotique (la **lame criblée**) pour former le **nerf optique**.

La cornée est composée de 5 couches (Figure 9-5) :

1. L'**épithélium cornéen**.
2. La **couche** ou **membrane de Bowman**.
3. Le **stroma** ou **substantia propria**.
4. La **membrane de Descemet**.
5. L'**endothélium cornéen**.

L'**épithélium cornéen**, de type pavimenteux stratifié, est constitué de cinq à sept couches cellulaires. Les cellules de sa face externe ont des microvillosités et toutes les

cellules sont reliées entre elles par des desmosomes. Leur cytoplasme contient de la kératine associée aux desmosomes. L'épithélium de la cornée est très sensible, contient un grand nombre de terminaisons nerveuses libres et possède une remarquable capacité de cicatrisation. Au niveau du **limbe**, jonction entre cornée et sclérotique, l'épithélium cornéen est en continuité avec la conjonctive.

9-5

Les cellules basales de l'épithélium cornéen sont amarrées à la couche de Bowman par des **hémidesmosomes**. Les microvillosités du domaine apical des cellules superficielles sont en contact avec un revêtement de larmes protecteur.

L'endothélium cornéen participe au transport actif de substances à partir de l'humeur aqueuse à travers la membrane de Descemet et une partie du stroma cornéen. Les cellules endothéliales cornéennes contiennent d'abondantes mitochondries.

Humeur aqueuse

On peut trouver des **fibres nerveuses myélinisées** dans le stroma. Après avoir traversé la couche de Bowman, les nerfs deviennent **non myélinisés** et s'étendent jusqu'à la surface dans les espaces intercellulaires de l'épithélium cornéen.

Épithélium cornéen

Hémidesmosome

Couche de Bowman

Appelée initialement « membrane », la couche de Bowman correspond à la partie antérieure du stroma cornéen.

Le stroma est formé de **lamelles de collagène** orientées selon un certain angle les unes par rapport aux autres. On trouve des **fibroblastes**, entourés de matrice extracellulaire, entre les lamelles. La transparence de la cornée dépend de l'arrangement des lamelles de collagène et de l'affinité pour l'eau de la matrice extracellulaire. **Il n'y a pas de vaisseaux sanguins.**

Cellule de Schwann

Stroma

Fibroblastes

Membrane de Descemet

Humeur aqueuse

Endothélium cornéen

l'air dans des en
particulier la réduction et
La du glutathion
la cornée. est

La **couche de Bowman**, de 6 à 9 µm d'épaisseur, est constituée de fibrilles de collagène de type I et dépourvue de fibres élastiques. Cette couche transparente est incapable de régénération. La couche de Bowman est la partie la plus antérieure du stroma cornéen, bien que différemment organisée. Pour cette raison, on l'appelle « couche » plutôt que membrane. La couche de Bowman représente une barrière protectrice contre les traumatismes et l'invasion bactérienne.

Le **stroma** ou **substantia propria**, très transparent, représente environ 90 % de l'épaisseur de la cornée. Des faisceaux de **collagène de type** I et V forment de fines couches régulièrement disposées en plans successifs se croisant à angle varié et formant un **treillage** très résistant aux déformations et aux traumatismes. Les fibres et les couches sont séparées par une matrice extracellulaire riche en **protéoglycanes** de type **chondroïtine-** et **kératane-sulfate**. Dans le stroma cornéen, on trouve des nerfs en transit vers l'épithélium cornéen.

La **membrane de Descemet**, l'une des plus épaisses membranes basales de l'organisme (5 à 10 µm), est produite par l'endothélium cornéen et contient du **collagène de type VII**, formant une zone fibreuse hexagonale.

L'**endothélium cornéen** borde la face postérieure de la membrane de Descemet et est en contact avec la chambre antérieure de l'œil. Elle est constituée d'une simple couche de cellules épithéliales pavimenteuses, avec des espaces intercellulaires imperméables empêchant le passage d'humeur aqueuse dans le stroma cornéen. L'intégrité structurale et fonctionnelle de la cornée est indispensable au maintien de sa transparence.

La tunique moyenne de l'œil
L'uvée

L'uvée, qui forme la tunique vasculaire pigmentée de l'œil, se divise en trois régions : (1) la **choroïde**, (2) le **corps ciliaire** et (3) l'**iris** (voir Figure 9-7).

La **choroïde** est constituée de trois couches (Figure 9-6) :

1. La **membrane de Bruch**, composant le plus interne de la choroïde, est constituée d'un réseau de fibres de collagène et élastiques et d'un matériel de lame basale. Les lames basales dérivent de l'épithélium pigmentaire de la rétine et de l'endothélium des capillaires fenêtrés sous-jacents.

2. La **couche choriocapillaire** contient des capillaires fenêtrés qui fournissent l'oxygène et les nutriments aux couches externes de la rétine et de la fovea.

3. Le **stroma choroïdien** est constitué de volumineuses artères et veines entourées de fibres de collagène et élastiques, de fibroblastes, de quelques cellules musculaires lisses, de neurones du système nerveux autonome et de mélanocytes.

Le corps **ciliaire** (Figure 9-7) est antérieur à l'ora serrata et représente la projection
a choroïde et de la rétine. Il comprend deux portions : (1) une **portion**
une **portion neuro-épithéliale.**
n **uvéale** du corps ciliaire inclut :

tinuité de la couche externe de la choroïde appelée **couche supraciliaire**.
scle ciliaire, un anneau de tissu musculaire lisse qui, **lorsqu'il se contracte,**
gueur des ligaments suspenseurs circulaires du cristallin ; ces ligaments
: **zonule ciliaire.**
ouche de **capillaires fenêtrés** assurant la vascularisation sanguine du muscle

n **neuro-épithéliale** participe aux deux couches de l'**épithélium ciliaire** :

ouche épithéliale externe pigmentée, en continuité avec l'épithélium
de la rétine. La couche épithéliale pigmentée repose sur une lame basale en
ec la membrane de Bruch.
ouche épithéliale interne non pigmentée, en continuité avec la rétine

ches cellulaires épithéliales pigmentées et non pigmentées possèdent
ctéristiques :

ces apicales des cellules pigmentées et non pigmentées se font face.

2. Le double épithélium, lisse à son extrémité postérieure (pars plana), présente des replis à son extrémité antérieure (pars plicata) pour former les **procès ciliaires**.

3. L'**humeur aqueuse** est sécrétée par les cellules épithéliales des procès ciliaires irriguées par des capillaires fenêtrées (Figure 9-8).

Figure 9-7

Le corps ciliaire

Conjonctive

Cornée

Scléro[t]

Chambre antérieure

Le **muscle ciliaire** occu[p]
masse du corps ciliaire.
fibres zonulaires prov[e]
de l'épithélium ciliaire
s'étendent vers le crist[.]

L'iris possède deux faces. **La face antérieure est dépourvue de revêtement épithélial.** La **face postérieure** est revêtue d'une **double couche de cellules épithéliales pigmentées** en continuité directe avec la couche pigmentée de la rétine. Le **stroma** contient des **mélanocytes** et des **cellules myoépithéliales** formant le muscle **dilatateur de la pupille**.

La contraction du mus[cle]
ciliaire relâche la tensi[on]
exercée par les fibres
zonulaires sur le cristal[lin]
cours de l'accommoda[tion]

Les **procès ciliaires** se projettent à partir du corps ciliaire. Ils sont bordés par l'épithélium ciliaire produisant l'humeur aqueuse.

[Le] muscle [sp]hinctérien de la [pu]pille — constitué [de] cellules [m]usculaires lisses — [po]ssède des [ré]cepteurs de [l'a]cétylcholine et est [in]nervé par des [fib]res parasympa[th]iques. Sa [co]ntraction [pr]ovoque une **réduc[ti]on du diamètre de [la] pupille (myosis)**.

Le **muscle dilatateur de la pupille** —
de **cellules myoépithéliales** — conti[e]
récepteurs α-adrénergiques et est in[nervé]
des **fibres nerveuses sympathiques.**
Sa contraction provoque la **dilatatio[n]**
pupille ou **mydriase.**

Capsule du cristallin

Cristallin

Double couche
[...]laire pigmentée

L'épithélium ciliaire est une extension de la rétine au-delà de l'ora serrata recouvrant la face interne du corps ciliaire. Il est constitué de deux couches : une **couche interne de cellules non pigmentées —** prolongement direct de la rétine sensorielle — faisant face à la chambre postérieure, et une **couche externe de cellules pigmentées —** en continuité avec l'épithélium pigmentaire rétinien — en contact avec le stroma du corps ciliaire. Au niveau où l'épithélium est proche de la base de l'iris, les cellules de la couche interne accumulent des granules de pigment et les deux couches sont pigmentées. **L'humeur aqueuse est sécrétée par les cellules épithéliales des procès ciliaires** irriguées par des **capillaires fenêtrés.** Les fibres zonulaires, normalement associées aux procès ciliaires, ne sont pas visibles ici mais le sont à la Figure 9-11.

L'**iris** est un prolongement du corps ciliaire et se situe devant le cristallin. À ce niveau, il forme un pont pour la circulation de l'humeur aqueuse entre les chambres antérieure et postérieure de l'œil tout en contrôlant la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil.

L'iris a deux composants : (1) une face **antérieure uvéale ou stromale** et (2) une face **postérieure neuro-épithéliale.**

La **face antérieure** (externe) **uvéale**, d'origine mésenchymateuse, a une surface irrégulière. Elle est formée de **fibroblastes** et de **mélanocytes** pigmentés inclus dans une matrice extracellulaire. Le nombre de mélanocytes pigmentés détermine la couleur de l'iris. Chez le sujet albinos, l'iris apparaît rose du fait de la présence d'abondants vaisseaux sanguins. Les vaisseaux sanguins de l'iris ont une distribution radiaire et peuvent ajuster leur longueur en fonction des variations du diamètre pupillaire.

La **face postérieure** (interne) **neuro-épithéliale** est constituée de **deux couches d'épithélium pigmentaire.** La couche externe, en continuité avec la couche pigmentée de l'épithélium ciliaire, est formée de **cellules myoépithéliales** qui deviennent le muscle **dilatateur de la pupille.** Le **muscle lisse** du **sphincter de la pupille** se situe dans le stroma irien, autour de la pupille.

Les trois chambres de l'œil

L'œil contient trois chambres (voir Figure 9-1) : (1) la **chambre antérieure**, (2) la **chambre postérieure** et (3) la **cavité vitrée** (ou corps vitré).

Figure 9-9

La circulation de l'humeur aqueuse

1 La **flèche** indique le trajet suivi par **l'humeur aqueuse produite par le revêtement épithélial des procès ciliaires.**

2 Le fluide aqueux circule depuis la chambre postérieure vers la chambre antérieure à travers la pupille. Le **canal de Schlemm**, bordé par un **endothélium**, ne communique pas directement avec les espaces du réseau trabéculaire. En fait, le fluide s'infiltre à travers un mince revêtement endothélial et le tissu conjonctif lâche.

3 Les **veines aqueuses** sont des canaux collecteurs drainant le canal de Schlemm dans les **veines épisclérales**.

Le débit de drainage de l'humeur aqueuse s'équilibre avec son débit de sécrétion. Par ce mécanisme, la pression intra-oculaire reste constante (23 mm Hg).

Épit

La **chambre antérieure** occupe l'espace situé entre l'**endothélium cornéen** (limite antérieure) et la **face antérieure de l'iris**, la **portion pupillaire du cristallin** et la **base du corps ciliaire** (limite postérieure). L'angle circonférenciel de la chambre antérieure est occupé par le **réseau trabéculaire**, site de drainage de l'humeur aqueuse dans le **canal de Schlemm** (Figures 9-9 et 9-10).

La **chambre postérieure** (voir Figure 9-9) est limitée en avant par la **face postérieure de l'iris** et en arrière par le **cristallin** et les **fibres zonulaires** (ligaments suspenseurs du cristallin). L'angle circonférenciel est occupé par les **procès ciliaires**, site de production de l'humeur aqueuse.

La **cavité vitrée** ou corps vitré est occupée par une substance gélatineuse transparente — l'**humeur vitrée** — et s'étend du cristallin à la rétine. L'humeur vitrée contient surtout de l'eau (99 %), et de l'acide hyaluronique et des fibres de collagène produits par les **hyalocytes**.

Le cristallin

La cornée, les trois chambres de l'œil et le cristallin représentent les trois structures transparentes à travers lesquelles la lumière peut passer pour atteindre la rétine.

Le cristallin est une structure transparente, biconvexe, élastique et avasculaire (Figure 9-11). Les **fibres zonulaires**, qui partent de l'épithélium ciliaire et s'attachent sur la portion équatoriale de la capsule, le maintiennent en place.

Le cristallin est composé de trois parties : (1) la **capsule cristallinienne**, (2) l'**épithélium cristallinien** et (3) la **substance cristallinienne**, constituées des **fibres cellulaires cristalliniennes corticales et nucléaires.**

La **capsule cristallinienne** est une épaisse structure de type membrane basale, transparente, entourant le cristallin. Sous la portion antérieure de la capsule, on trouve une simple couche de **cellules épithéliales cubiques** qui s'étend en arrière jusqu'à la région équatoriale. Il n'y a pas de couche cellulaire épithéliale sous la portion postérieure de la capsule.

Dans la **région corticale du cristallin**, des cellules allongées disposées concentriquement (appelées **fibres cristalliniennes corticales**) **naissent de l'épithélium antérieur au niveau de la région équatoriale**. Les fibres cristalliniennes corticales contiennent chacune un noyau et des organites. Le noyau et les organites peuvent disparaître lorsque les fibres cristalliniennes corticales se rapprochent du centre du cristallin — **la région des fibres cristalliniennes nucléaires.**

9-10

Le canal de Schlemm est un **vaisseau annulaire** modifié formant un **cercle complet** à l'apex de la chambre antérieure de l'œil (**angle irido-cornéen**).

Le canal de Schlemm est la principale voie d'évacuation (80 %) de l'humeur aqueuse produite par les procès ciliaires. L'infiltration du liquide dans le tissu conjonctif entourant les fibres musculaires du corps ciliaire représente une voie mineure (20 %) d'élimination du liquide (**circulation uvéo-sclérale**). Le fluide gagne la sclérotique et est drainé par des veines et des vaisseaux lymphatiques.

Les **veines aqueuses** collectent et le fluide aqueux jusqu'aux veines

lexus scléral

Canal de Schlemm

Canal collecteur externe

Réseau trabéculaire

Un obstacle situé sur le circuit de drainage de l'humeur aqueuse provoque l'augmentation de la pression intra-oculaire, entraînant des lésions progressives de la rétine et une cécité en l'absence de traitement. Cette maladie est appelée **glaucome** ; elle se traduit typiquement par des douleurs et des nausées.

On reconnaît deux formes de glaucome : (1) Le **glaucome à angle ouvert**, la forme la plus fréquente, survient lorsque le réseau trabéculaire draine l'humeur aqueuse mais que le canal de Schlemm est obstrué. (2) Le **glaucome à angle fermé** survient lorsque l'humeur aqueuse ne peut atteindre le réseau trabéculaire en raison d'un processus inflammatoire de l'uvée (uvéite) qui bloque l'accès du liquide au réseau de drainage.

La chirurgie destinée à restaurer la circulation du fluide consiste à utiliser un laser pour cribler de petits trous le réseau trabéculaire (**trabéculoplastie**) autour du limbe scléro-cornéen.

La différenciation cellulaire du cristallin n'est représentée que par des protéines du cytosquelette : (1) la **filensine**, un filament intermédiaire possédant des sites d'attachement pour les cristallines et (2) des protéines spécifiques du cristallin appelées **cristallines** (α, β et γ). La filensine et les cristallines maintiennent la conformation et la transparence de la cellule fibreuse cristallinienne.

Les cellules fibreuses cristalliniennes s'entrecroisent dans la **région de suture** médiane. Au niveau de ces points de contact, des jonctions communicantes et des desmosomes unissent les prolongements cytoplasmiques opposés.

La région corticale interne et le cœur du cristallin sont constitués de fibres cristalliniennes vieillies ayant perdu leur noyau. Environ 80 % du glucose disponible est métabolisé au niveau du cristallin.

Le cristallin est soutenu par le **ligament suspenseur (fibres zonulaires)**, formé par des faisceaux de filaments reliant le corps ciliaire à la zone équatoriale du cristallin. Le corps ciliaire et les fibres zonulaires jouent un rôle dans l'accommodation.

Application clinique : cataracte

La **cataracte** correspond à une opacification du cristallin due à une modification de la solubilité des protéines cristalliniennes. Cette situation, observée avec l'âge et au cours du diabète, provoque une dispersion de la lumière intense par les agrégats de filensine et de cristallines, et rend la vision imprécise.

Accommodation

La finesse de vision des images éloignées et proches convergeant vers la rétine dépend de la **forme** du cristallin (Figure 9-12). L'**accommodation** se définit comme le processus par lequel le cristallin **s'arrondit** pour mettre au point l'image d'un **objet proche** sur la rétine et s'aplatit lorsqu'il s'agit de distinguer un **objet éloigné**.

L'accommodation permet que la distance entre le centre du cristallin et la rétine soit équivalente à la distance focale nécessaire à la formation d'une image nette sur la rétine.

Figure 9-11



Trois composants participent au processus de l'accommodation : (1) le **muscle ciliaire**, (2) le **corps ciliaire** et (3) les **ligaments suspenseurs**, insérés au niveau de la région équatoriale de la capsule du cristallin.

Lorsque le muscle ciliaire **se contracte**, le corps ciliaire se déplace vers le cristallin. De ce fait, la tension des ligaments suspenseurs diminue et la capsule élastique du cristallin lui permet de prendre une forme sphérique. Un cristallin arrondi facilite la **vision de près**.

Lorsque le muscle ciliaire **se relâche**, le corps ciliaire augmente la tension des ligaments suspenseurs qui exercent une traction sur le pourtour du cristallin qui s'aplatit. Un cristallin aplati permet une **vision à distance**. Cette condition est appelée **emmétropie** (Gr. *emmetros*, dans la mesure appropriée ; *opia*, se rapportant à l'œil) ou vision normale.

Si le globe oculaire est trop profond ou que la courbure du cristallin n'est pas assez plate, l'image d'un objet éloigné se forme dans un plan situé **en avant de la rétine**. Les objets éloignés apparaissent flous mais la vision de près est normale. Cette condition est appelée **myopie** (Gr. *myein*, fermer).

Si le globe oculaire est trop superficiel ou que la courbure du cristallin est trop plate, l'image d'un objet éloigné se forme dans un plan situé **en arrière de la rétine**. Les objets éloignés sont nets mais les objets plus proches ne le sont pas. Cette condition est appelée **hypermétropie** (Gr. *hyper*, au-dessus).

En vieillissant, l'être humain devient hypermétrope car le cristallin perd de son élasticité. Cette forme d'hypermétropie est appelée **presbytie** (Gr. *presbys*, vieil homme).

Les difficultés d'accommodation peuvent être compensées par le port de lentilles correctrices. Une lentille divergente corrige la myopie, une lentille convergente corrige l'hypermétropie.

La couche interne de l'œil : la rétine

La rétine est constituée de deux régions (Figure 9-13) : (1) l'**épithélium pigmentaire rétinien non sensoriel** externe et (2) la **rétine sensorielle** interne.

L'**épithélium pigmentaire rétinien non sensoriel** est une simple couche de cellules cubiques s'étendant de la périphérie du disque optique à l'**ora serrata** où elle se continue par la couche pigmentée de l'épithélium ciliaire.

Le domaine apical de l'épithélium pigmentaire non sensoriel cubique est scellé par des **jonctions serrées** constituant la **barrière rétinienne externe** (Figure 9-14). On trouve des grains de mélanine dans le domaine cytoplasmique apical et les prolongements apicaux de ces cellules épithéliales. Les grains de mélanine absorbent la lumière excessive arrivant au niveau des photorécepteurs.

La face apicale de l'épithélium est munie de **microvillosités** qui entourent la partie externe des photorécepteurs (cônes et bâtonnets). À ce niveau, la rétine sensorielle et l'épithélium pigmentaire sont attachés entre eux par un matériel extracellulaire amorphe, la **matrice interphotoréceptrice** (Figure 9-15).

La **rétine sensorielle** interne s'étend de la périphérie du **disque optique** à **l'épithélium ciliaire**. La rétine sensorielle possède deux zones importantes à retenir sur le plan structural et fonctionnel : (1) la **fovea centralis**, une petite dépression d'environ 2,5 mm de diamètre, et (2) la **macula lutea**, un anneau jaune entourant la fovea centralis. **La fovea est la région de la rétine où la vision est la plus fine et elle est traversée par l'axe visuel.** Nous reviendrons plus loin sur ces structures.

Application clinique : décollement de rétine

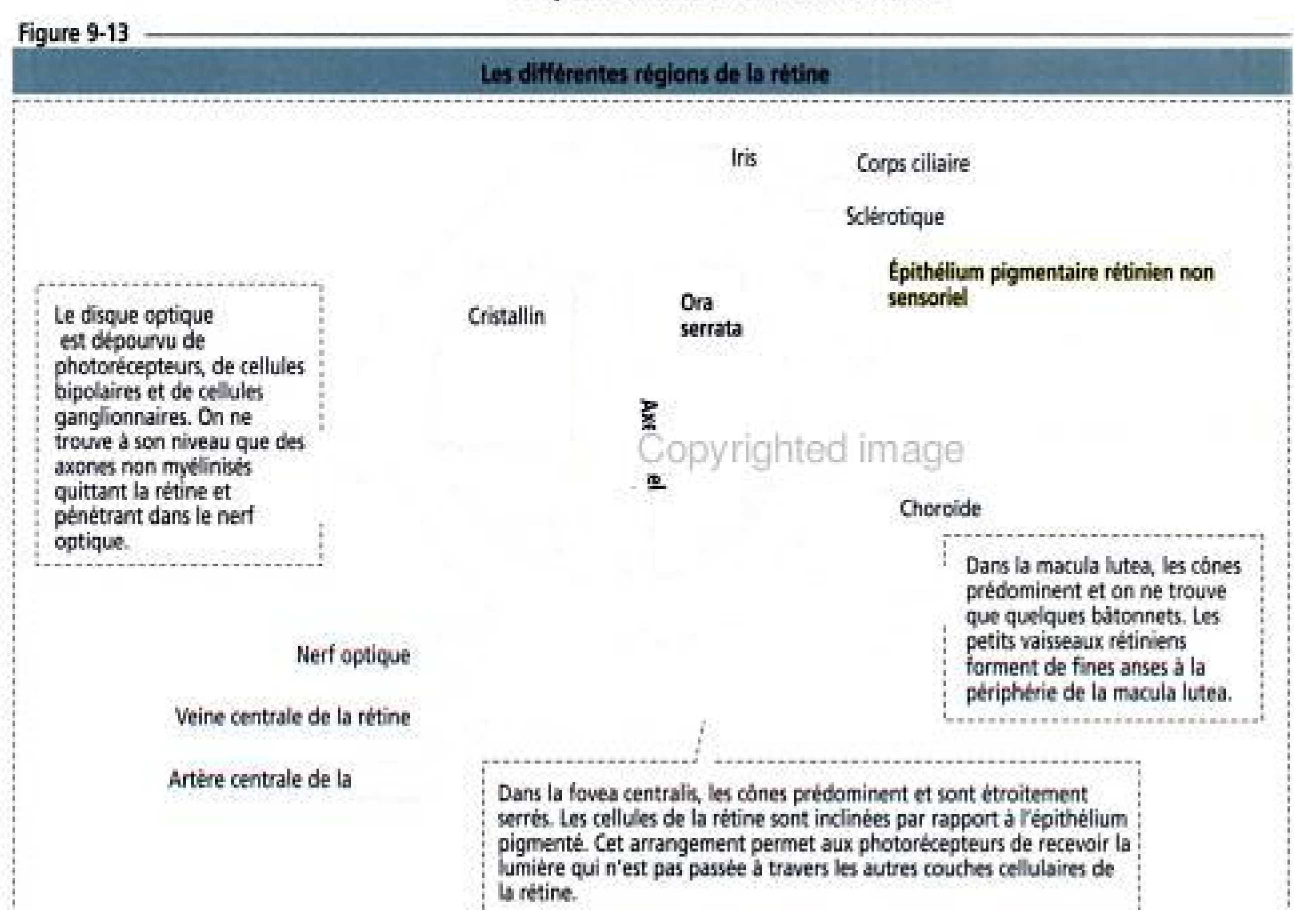
Une séparation des deux couches par traumatisme, maladie vasculaire, troubles métaboliques ou vieillissement correspond à un **décollement de rétine**. Le décollement de rétine affecte la viabilité de la rétine sensorielle et peut être corrigé par une chirurgie au laser.

Les conséquences cliniques du décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien non sensoriel de la rétine sensorielle sont très importantes à cause des fonctions exercées par l'épithélium pigmentaire :

1. Le **transport de nutriments depuis les vaisseaux sanguins choroïdiens jusqu'aux couches externes de la rétine sensorielle.**
2. **L'élimination des déchets métaboliques de la rétine sensorielle.**
3. La **phagocytose et le recyclage actifs des disques des photorécepteurs détachés** de la portion externe des cônes et des bâtonnets.

Figure 9-13

Les différentes régions de la rétine



4. La **synthèse des composants de lame basale de la membrane de Bruch** à laquelle l'épithélium pigmentaire rétinien est fermement attaché.

5. Le rôle essentiel de l'épithélium dans la **formation du photopigment, la rhodopsine**, en régénérant le photopigment décoloré par conversion du **tout-*trans*-rétinol** en **rétinal** qui retourne vers les photorécepteurs par l'intermédiaire de la **protéine de liaison à l'interphotorécepteur rétinoïde** (IRBP), une protéine essentielle de la matrice interphotoréceptrice (voir Figure 9-15).

d'activer les cellules photoréceptrices à cônes et à bâtonnets. Les couches de la rétine observées sur la microphotographie sont représentées sur le schéma voisin. Les synapses entre les cellules de chaque couche de la rétine sont également dessinées.

contribuent à la formation

une partie

sont situés dans la

projettent dans la
synapses avec les

Les différentes couches cellulaires de la rétine

La **rétine sensorielle** comprend quatre types de cellules (voir Figure 9-14) :

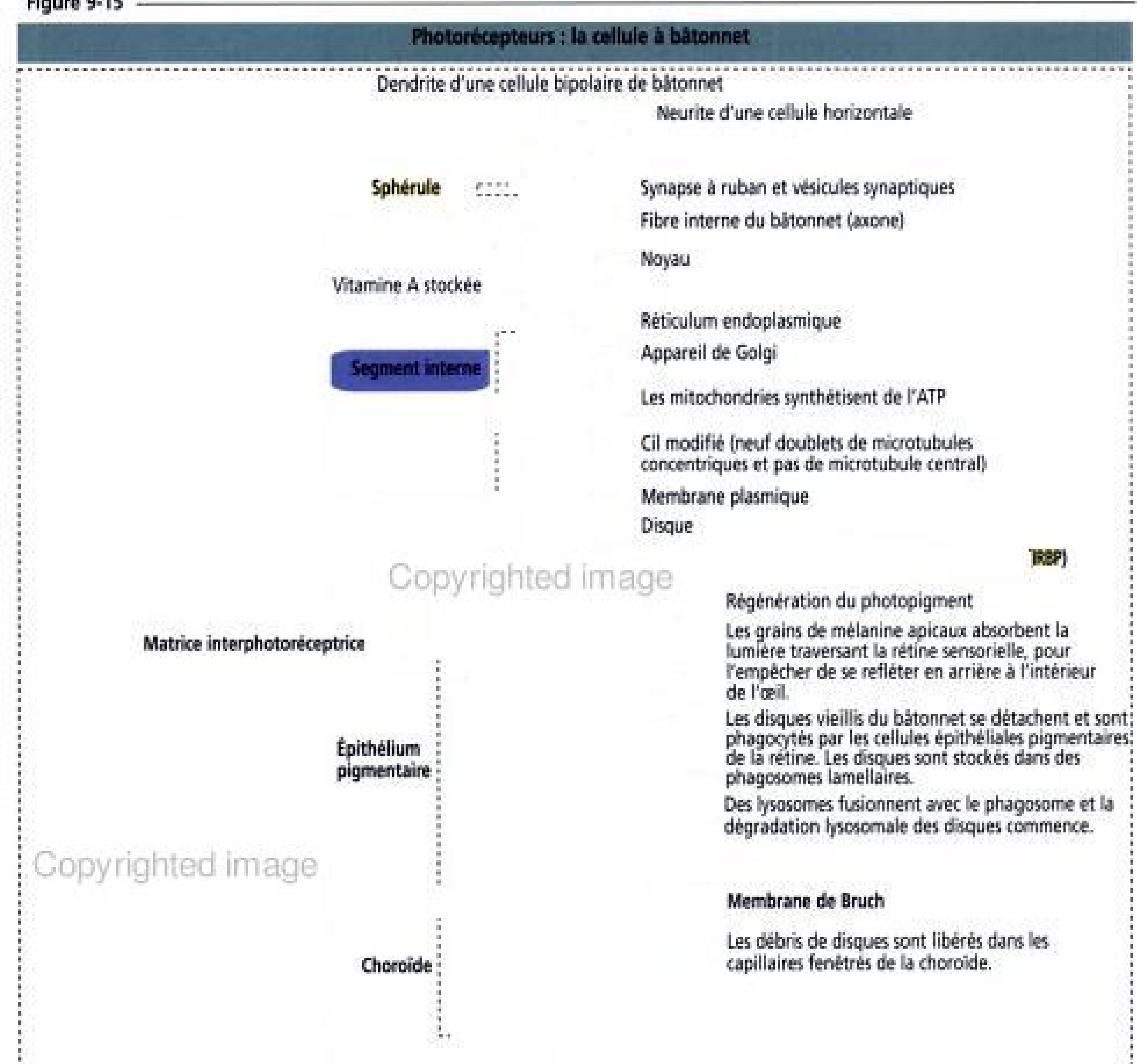
1. Des **neurones photorécepteurs** — les **cônes** et les **bâtonnets**.
2. Des **neurones de conduction** — les **cellules bipolaires** et les **cellules ganglionnaires**.
3. Des **neurones d'association** — les **cellules amacrines** et les **cellules horizontales**.
4. Des **cellules de soutien de la névroglie** — les **cellules de Müller**.

Les neurones photorécepteurs : cônes et bâtonnets

Les bâtonnets (Figure 9-15) et les cônes (Figure 9-16) occupent des régions spécifiques de la rétine sensorielle. Les cônes, qui prédominent au niveau de la fovea centralis, perçoivent les couleurs et les détails. Les bâtonnets, concentrés à la périphérie, jouent un rôle dans la vision périphérique et nocturne.

Cônes et bâtonnets sont des cellules allongées à polarité structurale et fonctionnelle spécifique. Ils sont constitués de deux segments principaux : un **segment** (n.d.t. : ou article) **externe** et un **segment interne**.

Figure 9-15



aplatis
qui se
nterne.
ne puis
le cil.
outent
igmen-
eint le
nviron

nthèse
smique
es mais
alogue
miques

e dans

2. Les **bâtonnets** se terminent par une petite protubérance appelée **sphérule**, en contact avec les dendrites des cellules bipolaires et les neurites des cellules horizontales. Les **cônes** se terminent par un **pédicule** plus épais. Ce dernier établit également des synapses avec les cellules bipolaires et horizontales. Les terminaisons synaptiques des

cônes et des bâtonnets — sphérules et pédicules — comprennent une **synapse à ruban** entourée de **vésicules synaptiques**.

3. Les bâtonnets contiennent un photopigment appelé **rhodopsine** (Figure 9-17). Les cônes contiennent un pigment similaire appelé **iodopsine**. La rhodopsine intervient au cours de la vision nocturne. L'iodopsine permet de percevoir les détails et de distinguer les couleurs (bleu, vert et rouge). La rhodopsine, comme l'iodopsine, est une protéine transmembranaire liée au groupement prosthétique **11-*cis*-rétinal**. La protéine dépourvue de groupement prosthétique est appelée **opsine**.

Il existe trois photopigments différents dans les cônes ayant une absorbance différente pour la lumière et une sensibilité pour la lumière bleue (420 nm), verte (535 nm) ou rouge (565 nm). L'isomérisation du 11-*cis*-rétinal en 11-*trans*-rétinal est identique dans les cônes et les bâtonnets.

Neurones de conduction : cellules bipolaires et ganglionnaires

Les cellules bipolaires et ganglionnaires conduisent l'impulsion reçue des cellules photoréceptrices.

Figure 9-18

Sphérules des bâtonnets et pédicules des cônes

Micrographie électronique tirée de : Haines DE : Fundamental Neuroscience. New York, Churchill Livingstone, 1997.

On distingue deux classes principales de cellules bipolaires (Figure 9-18) :

1. Les **cellules bipolaires de bâtonnets**, reliées aux **sphérules des bâtonnets**.

2. Les **cellules bipolaires de cônes**, reliées aux **pédicules des cônes**. Ces dernières se répartissent en deux groupes : les **cellules bipolaires de cônes diffuses** et les **cellules bipolaires de cônes naines**.

Les dendrites des **cellules bipolaires de cônes diffuses** se ramifient dans la **couche plexiforme externe** et entrent en contact avec plusieurs pédicules de cônes. Au pôle opposé, l'axone de la cellule bipolaire diffuse s'étend dans la **couche plexiforme interne** et entre en contact avec les dendrites de cellules ganglionnaires.

Les **cellules bipolaires de cônes naines** n'établissent une synapse qu'avec **le pédicule d'un seul cône** et n'ont qu'un axone en contact avec **une seule cellule ganglionnaire**. En résumé, **les cellules bipolaires naines ne relient qu'un seul cône à une fibre nerveuse optique**. En revanche, **les cellules bipolaires de cônes diffuses établissent de nombreux contacts** dans les deux sens. Les noyaux des cellules bipolaires contribuent à la formation de la **couche granulaire interne** de la rétine.

Les **cellules ganglionnaires** étendent leurs dendrites dans la **couche plexiforme interne** ; leurs axones forment une partie du nerf optique. Il existe deux classes de cellules ganglionnaires : (1) les **cellules ganglionnaires diffuses**, en contact avec plusieurs cellules bipolaires, et (2) les **cellules ganglionnaires naines** dont les dendrites n'entrent en contact qu'avec une seule cellule bipolaire. Il faut noter que les cellules ganglionnaires naines ne reçoivent d'impulsions que des cônes.

Neurones d'association (interneurones) : cellules horizontales et amacrines

Les cellules horizontales et amacrines n'ont ni dendrites ni axones, mais seulement des **neurites de conduction qui s'étendent dans des directions opposées**. Les noyaux des cellules horizontales et amacrines forment une **partie de la couche granulaire interne**.

Les cellules horizontales donnent naissance à des **neurites** se terminant sur des **pédicules de cônes**. Une seule neurite ramifiée établit des synapses avec **à la fois des sphérules de bâtonnets et des pédicules de cônes** (Figure 9-18).Ces synapses neuritiques

Figure 9-19

Neurones de conduction et d'intégration

du nerf optique

Axone d'une cellule ganglionnaire

Synapse axo-somatique impliquant des cellules ganglionnaire, bipolaire et amacrine

Axone d'une bipolaire

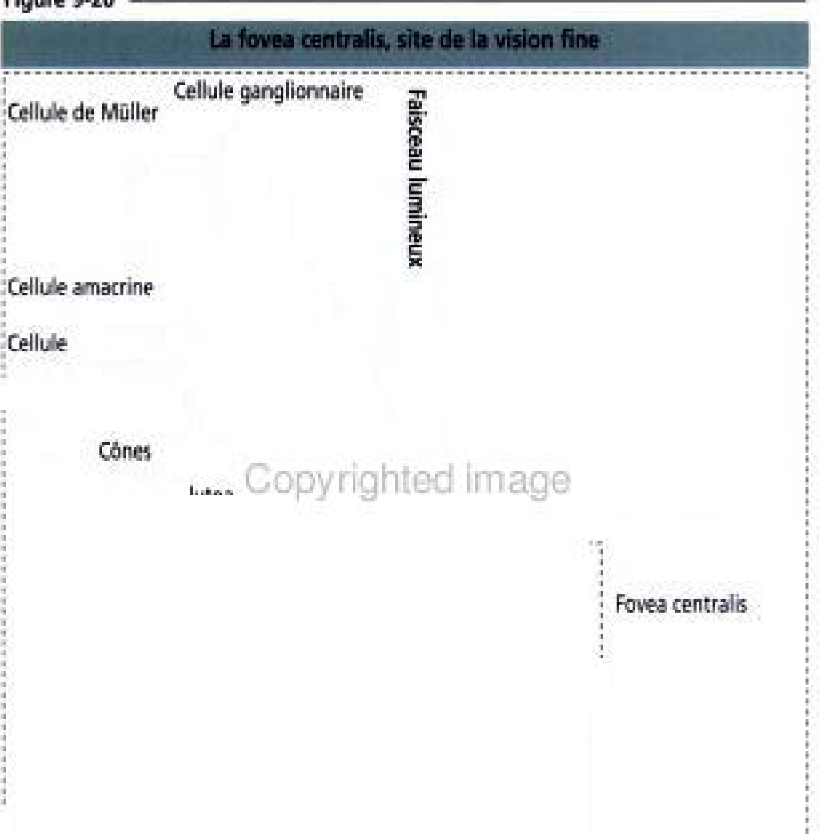
Dendrite d'une cellule

Neurite d'une cellule amacrine

Diade : synapse impliquant les neurites de cellules amacrines, les dendrites de cellules ganglionnaires et l'axone d'une cellule bipolaire

Figure 9-20

La fovea centralis, site de la vision fine



s'établissent dans la **couche plexiforme externe** de la rétine. Cette distribution de neurites et d'axones indique que **les cellules horizontales intègrent les cônes et les bâtonnets des régions voisines de la rétine.**

On trouve les **cellules amacrines** dans la partie interne de la **couche granulaire interne.** Elles ne possèdent qu'un seul prolongement neuritique qui se ramifie pour s'unir aux terminaisons axoniques des cellules bipolaires et aux ramifications dendritiques des cellules ganglionnaires (Figure 9-19).

Cellules gliales de soutien : les cellules de Müller

Les noyaux des cellules de Müller sont situés dans la **couche granulaire interne.** Leurs prolongements cytoplasmiques s'étendent vers les **membranes limitantes externe** et **interne.** La membrane limitante interne représente la lame basale des cellules de Müller et sépare la rétine du corps vitré.

Les prolongements cytoplasmiques des cellules de Müller remplissent les espaces situés entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et ganglionnaires. Au niveau des points de contact avec le segment externe des photorécepteurs, une **zonula adherens** et des **microvillosités** s'étendant à partir des cellules de Müller stabilisent l'association entre les photorécepteurs neuronaux et les cellules gliales de Müller. Cette région de contact est représentée par la structure distincte de la membrane limitante externe. En plus des cellules gliales de Müller, on trouve des cellules de la microglie dans toutes les couches.

Zones de la rétine à fonctions spécifiques

La **fovea centralis**, entourée par la **macula lutea** (Figures 9-20 et 9-21), est une région de la rétine spécialisée dans la vision précise, dans des conditions d'éclairement d'intensité normale ou faible. Le **disque optique**, incluant la **papille optique**, n'est pas adapté à la vision.

La **fovea centralis** se situe sur le côté temporal du disque optique. **Cette aire contient de très nombreux cônes mais est dépourvue de bâtonnets et de capillaires.** Les cônes établissent des synapses avec des cellules bipolaires, l'ensemble dessinant un **angle aigu** par rapport aux bords de la fovea. Ce caractère histologique permet un libre accès des photorécepteurs à la lumière.

Figure 9-21

Le disque optique et la fovea centralis

et la veine centrales de la rétine traversent le disque optique.

Paupières, conjonctive et glandes lacrymales

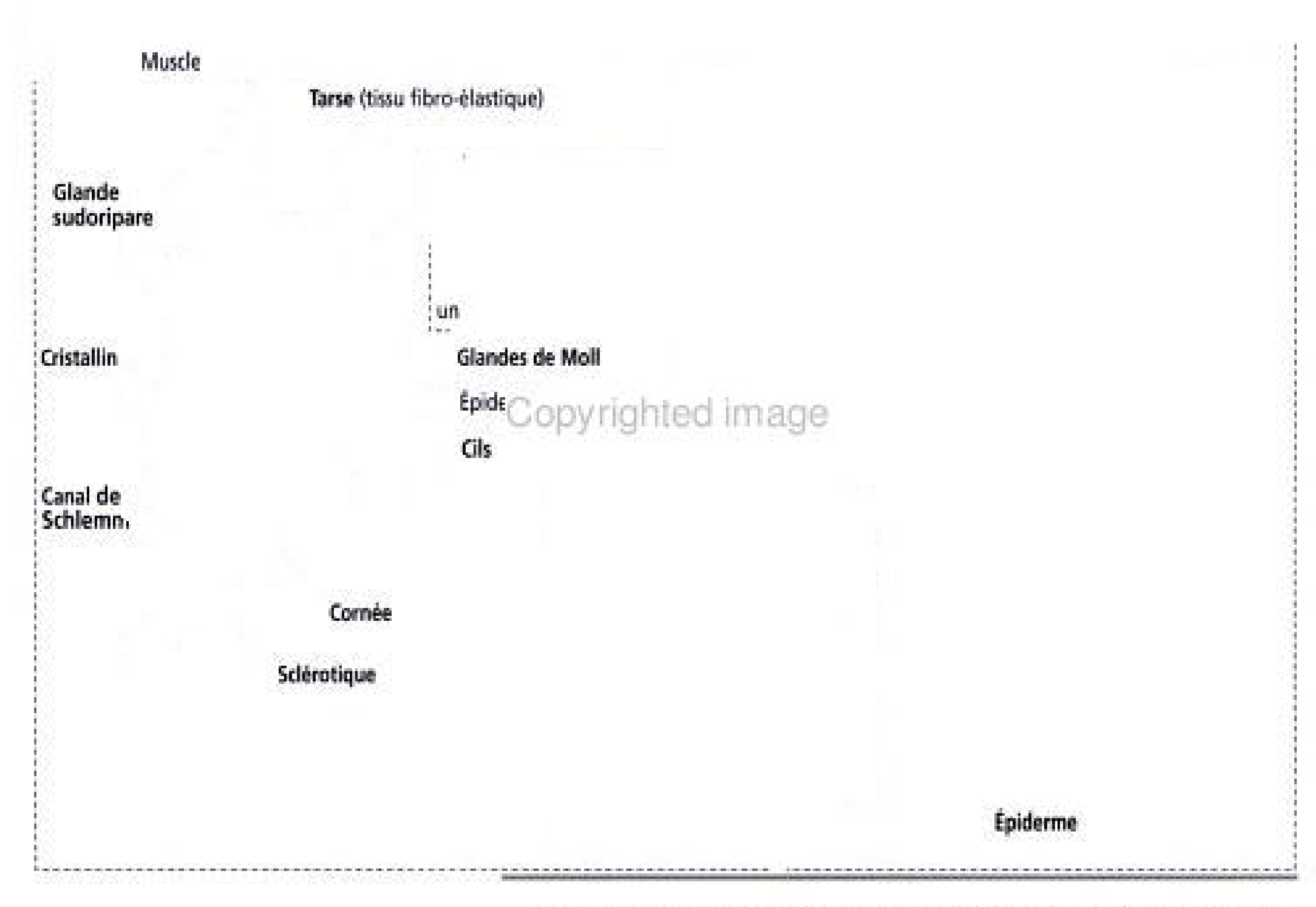
La partie antérieure du globe oculaire est protégée par les paupières, la conjonctive et le fluide produit par les glandes lacrymales.

Chaque **paupière** est constituée de deux parties (Figure 9-22) : (1) une **portion cutanée** externe recouverte d'un épiderme pavimenteux stratifié reposant sur un tissu conjonctif lâche (derme) et du muscle squelettique (**muscle orbiculaire de l'œil**) et (2) une **portion conjonctivale** interne, bordée par une fine membrane muqueuse, la **conjonctive.**

La portion cutanée contient plusieurs annexes cutanées : (1) des **glandes sudoripares** et **sébacées** et (2) trois ou quatre rangées de poils rigides, les **cils**, en bordure des paupières. Les cils sont associés à des glandes sudoripares modifiées appelées **glandes de Moll.**

En regard de la conjonctive, on trouve le **tarse**, un tissu conjonctif fibro-élastique dense contenant de volumineuses glandes sébacées appelées **glandes de Meibomius** (ou **glandes tarsales**). Chaque glande tarsale s'ouvre sur le bord de la paupière. Le tarse est responsable de la rigidité des paupières.

Figure 9-22



La jonction entre les parties conjonctivale et cutanée est délimitée cliniquement par le **sulcus**, une ligne grise située entre les canaux des glandes de Meibomius et les cils.

Axone parasympathique
Récepteur de l'acétylcholine
Cellule myoépithéliale
Canal pour l'eau et les ions

La **conjonctive** est en continuité avec le revêtement cutané et s'étend jusqu'au pourtour de la cornée. Elle est constituée de cellules épithéliales polygonales à cylindriques stratifiées associées à des cellules caliciformes muco-sécrétantes. Autour de la cornée, l'épithélium conjonctival devient pavimenteux stratifié et se continue par l'épithélium cornéen. Sous cet épithélium de revêtement, on trouve un chorion contenant des capillaires.

La **glande lacrymale** produit un fluide, **les larmes**, qui s'accumule d'abord dans le sac conjonctival avant de gagner la cavité nasale par l'intermédiaire d'un canal de drainage (**canal lacrymo-nasal**). Les larmes s'évaporent dans la cavité nasale mais peuvent être responsables d'un reniflement si elles sont produites en excès.

La glande lacrymale (Figure 9-23) est une **glande séreuse tubulo-acineuse** contenant des **cellules myoépithéliales**. Elle est organisée en lobes séparés avec 12 à 15 canaux excréteurs indépendants. Les larmes pénètrent dans le canal excréteur à travers les **points lacrymaux** et gagnent le sac et le canal lacrymo-nasal puis se drainent finalement à travers le méat inférieur, dans la cavité nasale.

Les glandes lacrymales reçoivent les influx nerveux de (1) **fibres nerveuses parasympathiques** provenant du ganglion ptérygo-palatin ; **récepteurs de l'acétylcholine** des cellules glandulaires répondant à l'acétylcholine libérée au niveau des terminaisons nerveuses ; et (2) **fibres nerveuses sympathiques** naissant du ganglion cervical supérieur.

Le battement des paupières provoque une compression douce des glandes lacrymales et la libération de liquide. Les larmes gardent humide la surface de la conjonctive et de la cornée et permettent l'élimination des particules de poussière. **La diffusion du mucus sécrété par les cellules épithéliales conjonctivales, la sécrétion huileuse des glandes tarsales et le battement continu des paupières empêchent l'évaporation rapide du film lacrymal.** Les larmes contiennent du **lysozyme**, une enzyme antibactérienne ; de la **lactoferrine** ; des **IgA sécrétoires** ; et de la **préalbumine spécifique des larmes** (voir Figure 9-23).

Une production excessive de larmes survient en présence d'agents chimiques ou physiques irritant la conjonctive, d'une forte intensité lumineuse ou en cas de forte émotion. Une interruption de la sécrétion de larmes ou des lésions des paupières provoquent l'assèchement de la cornée (**œil sec** ou **kérato-conjonctivite sèche**) suivi par l'ulcération, la perforation, la perte de l'humeur aqueuse et la cécité.

Application clinique : l'œil rouge

La rougeur de l'œil est une altération de l'œil très banale et relativement bénigne. Dans certains cas, cependant, un œil rouge traduit une situation de menace pour l'œil.

Une **hémorragie sous-conjonctivale** provoque une rougeur brutale de l'œil et peut résulter d'un traumatisme, de troubles de l'hémostase, d'une hypertension ou d'un traitement anticoagulant. On n'observe ni douleur, ni anomalie de la vision dans ce syndrome.

Les **conjonctivites** sont les causes les plus fréquentes de rougeur de l'œil. Les vaisseaux sanguins superficiels de la conjonctive sont dilatés et provoquent un œdème de la conjonctive et un écoulement. Un écoulement purulent témoigne d'une infection bactérienne — le plus souvent à germes Gram-positifs. Un écoulement aqueux s'observe dans les conjonctivites liées à une infection virale.

L'oreille

L'oreille est formée de trois parties (Figure 9-24) :

1. L'**oreille externe**, qui recueille le son et le dirige dans le conduit auditif jusqu'à la membrane tympanique.
2. L'**oreille moyenne**, qui convertit les ondes de pression sonore en un mouvement mécanique de la membrane tympanique. Ce mouvement est à son tour transmis aux osselets de l'oreille moyenne qui réduisent l'amplitude mais augmentent la force du mouvement mécanique pour surmonter la résistance opposée par l'oreille interne emplie de liquide.
3. L'**oreille interne**, qui héberge les organes sensoriels de l'audition et de l'équilibre, transmet les vibrations mécaniques au fluide (l'**endolymphe**) contenu dans le **labyrinthe**

membraneux puis convertit ces vibrations mécaniques en impulsions électriques sur le même type de cellule pour la transduction sensorielle : la **cellule sensorielle**.

L'oreille interne comprend deux systèmes : (1) le **système auditif** pour la perception du son (audition) et (2) le **système vestibulaire** pour la perception de la position et du mouvement de la tête et du reste du corps (équilibre).

L'oreille externe

Les premier et second arcs branchiaux, incluant de l'ectoblaste et du mésoblaste, sont les principales structures embryonnaires à l'origine de l'oreille externe (Figure 9-25).

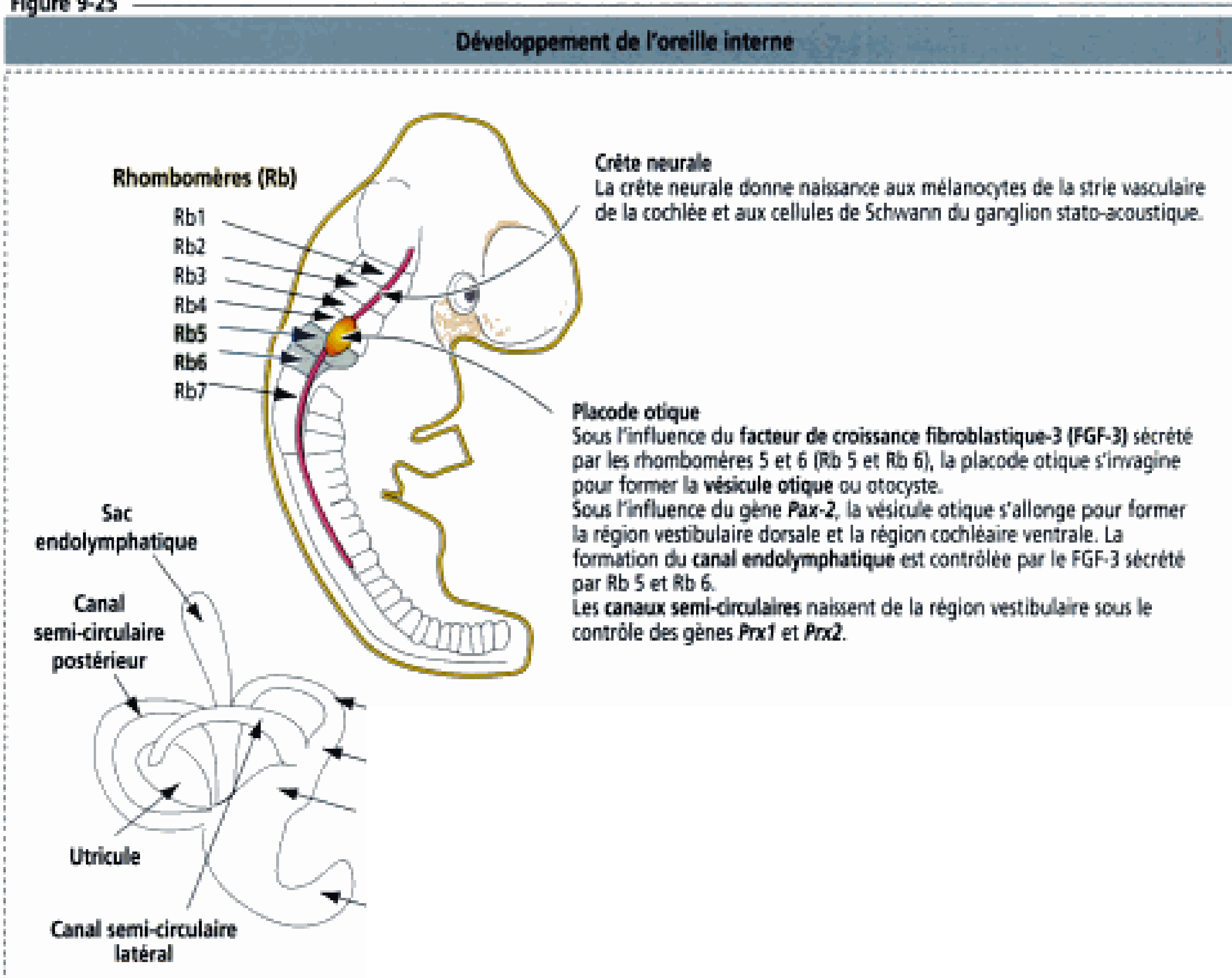
Le **pavillon** (ou auricule) recueille les ondes sonores qu'il transmet, à travers le **conduit auditif externe**, jusqu'au **tympan**.

Le pavillon est constitué d'un squelette de cartilage élastique recouvert de peau contenant des follicules pileux et des glandes sébacées.

Le **conduit auditif externe** est le passage qui relie le pavillon au **tympan**. Son tiers externe est cartilagineux ; ses deux tiers internes font partie de l'os temporal. De la peau

Figure 9-25

Développement de l'oreille interne



recouvre les surfaces cartilagineuse et osseuse. Ce revêtement cutané se caractérise par des glandes apocrines tubulaires contournées sécrétant un produit brunâtre appelé **cérumen**. Le cérumen imperméabilise la peau et protège le conduit auditif externe d'agents étrangers comme les insectes par exemple.

L'oreille moyenne

L'oreille moyenne est formée par des cellules dérivant de la **crête neurale** et du **mésoderme** ayant migré au départ vers les arcs branchiaux (voir Figure 9-25). Les cellules de la crête neurale et du mésoderme fusionnent pour former les constituants de l'oreille moyenne, revêtus d'un **épithélium dérivé de l'endoderme** s'étendant depuis la cavité buccale (dérivée de la première poche pharyngienne).

L'oreille moyenne, ou **cavité tympanique**, est une cavité de l'os temporal remplie d'air, située entre le tympan et les éléments structuraux de l'oreille interne. La principale fonction de l'oreille moyenne est la transmission du son du tympan jusqu'aux structures liquidiennes de l'oreille interne.

La transmission du son est assurée par les **osselets** (le **marteau**, l'**enclume** et l'**étrier**) formant une chaîne maintenue par l'intermédiaire de petits ligaments de liaison. Dans cette chaîne, le bras du marteau est attaché au **tympan** à l'une de ses extrémités ; à l'autre bout de la chaîne, la plate-forme de l'étrier est appliquée contre la **fenêtre ovale** (fenêtre vestibulaire), une ouverture du **labyrinthe osseux**. Le **tenseur du tympan** (innervé par le nerf trijumeau [V[e] nerf crânien]) et le **muscle de l'étrier** (innervé par le nerf facial [VII[e] nerf crânien]) maintiennent les trois osselets jointifs.

(apex du canal cochléaire)



(base du canal cochléaire)

Les osselets ont deux rôles : (1) **ils régulent le mouvement de la membrane tympanique.** (2) **Ils exercent une force sur la fenêtre ovale, amplifiant ainsi les ondes sonores pénétrant dans l'oreille.** L'**otosclérose** et l'**otite moyenne** affectent les mouvements des osselets, situations pouvant aboutir à la perte de l'audition.

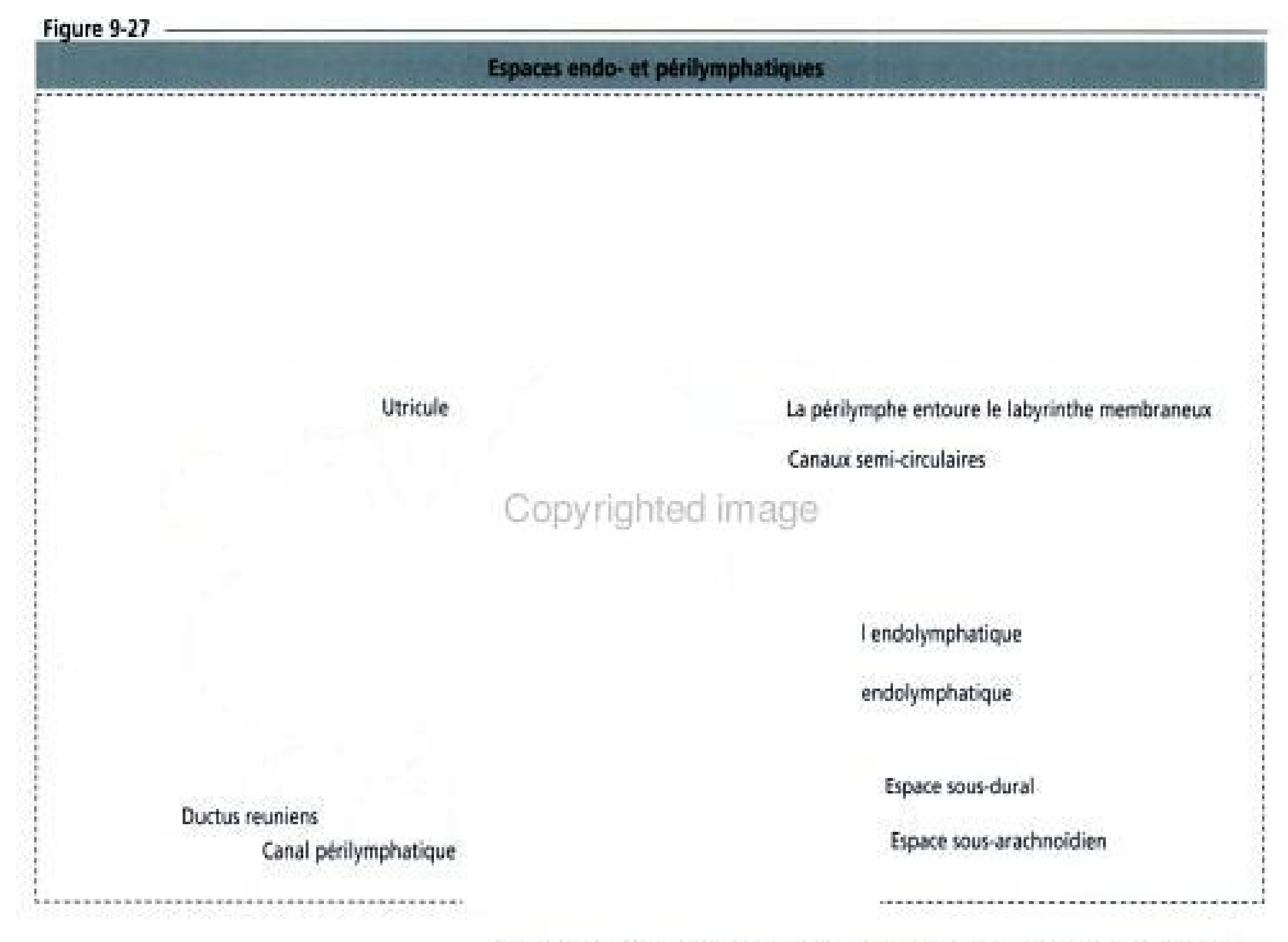
La **cavité tympanique** (également appelée **caisse du tympan** ou **récessus** ou **sulcus tubo-tympanique**) est revêtue d'un épithélium pavimenteux à cubique surmontant un tissu conjonctif de soutien dépourvu de glandes.

Le **tympan** est de forme ovale, avec une dépression conique quasi-centrale correspondant au site d'attachement du bras du marteau. Deux couches de fibres de collagène orientées différemment constituent l'armature de la membrane tympanique dont les deux faces sont bordées par un épithélium pavimenteux à cubique simple.

La **trompe d'Eustache** relie l'oreille moyenne au nasopharynx. Adjacente à la cavité tympanique, elle est formée par l'os temporal. Du **cartilage élastique** fait suite à la partie osseuse de la trompe, pour se transformer en **cartilage hyalin** en se rapprochant de l'ouverture du nasopharynx. Un épithélium cilié avec des variations régionales (cylindrique bas à pseudostratifié près du nasopharynx) contenant des glandes muco-sécrétantes revêt les segments osseux et cartilagineux de la trompe. **Le rôle de la trompe d'Eustache est de maintenir un équilibre de pression entre la cavité tympanique et le milieu extérieur.**

Des **anomalies de développement de l'oreille moyenne** peuvent aboutir à l'absence d'éléments structuraux comme l'anneau tympanique soutenant la membrane tympa-

Figure 9-27



nique et les osselets. L'anneau tympanique dérive du mésenchyme du premier arc pharyngien (marteau et enclume) et du deuxième arc pharyngien (étrier), comme les muscles de l'oreille interne et le récessus tubo-tympanique.

Développement de l'oreille interne

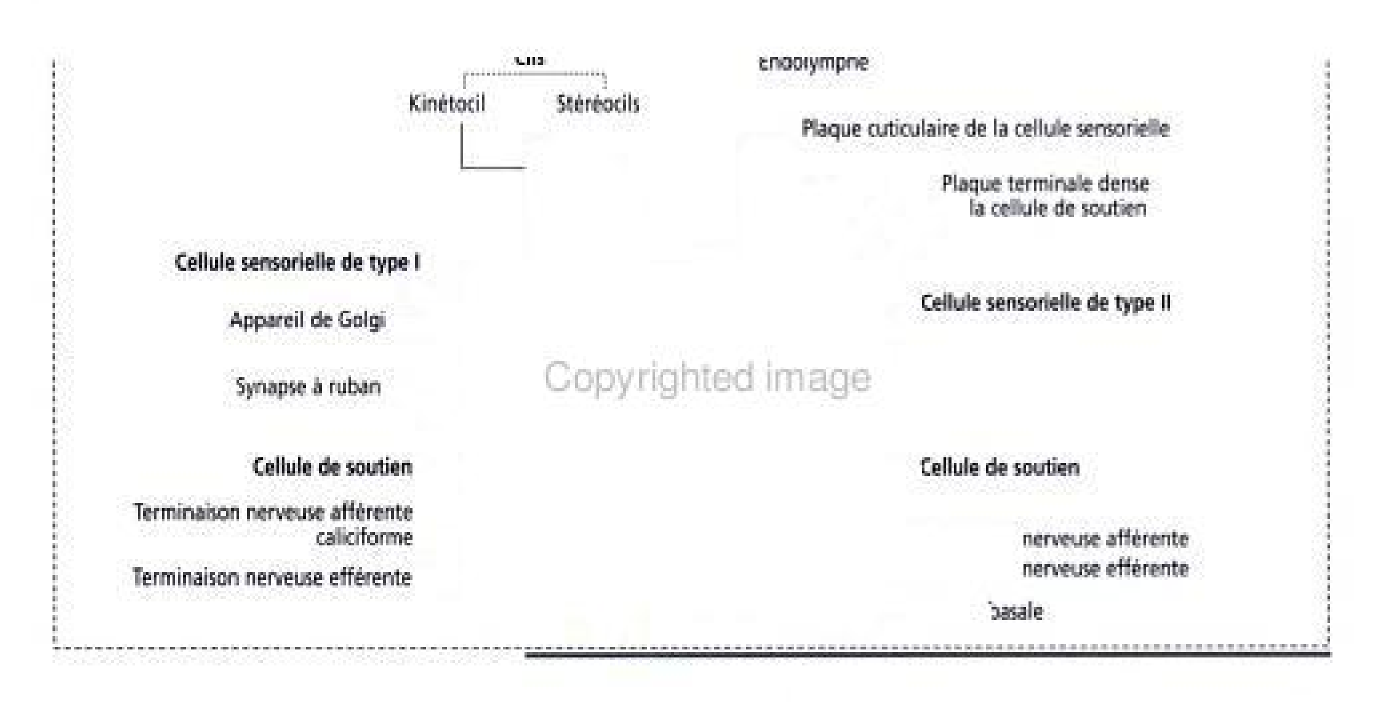
L'oreille interne et les neurones ganglionnaires crâniens associés dérivent d'une **placode otique** de la surface de la tête. La placode s'invagine et forme une masse cellulaire creuse appelée **vésicule otique**, ou **otocyste** (voir Figure 9-25). Les cellules de la crête neurale migrent en dehors du cerveau postérieur et se distribuent autour de la vésicule otique. Cette dernière s'allonge, formant la région vestibulaire dorsale et la région cochléaire ventrale sous l'influence du **gène** *Pax-2*. Ni la cochlée, ni le ganglion spiral ne se forment en l'absence du gène *Pax-2*.

Le canal endolymphatique dérive de l'invagination de l'otocyste, régulée par le **facteur de croissance des fibroblastes-3**, sécrété par les cellules des **rhombomères 5** et **6**. Un total de sept rhombomères, appelés **neuromères**, produisent également les signaux correspondant au développement du cerveau postérieur. Deux des **canaux semi-circulaires** dérivent de la région vestibulaire et se développent sous le contrôle des gènes *Prx1* et *Prx2*. Il faut remarquer que les parties auditive (cochléaire) et vestibulaire (canaux semi-circulaires) dépendent d'un contrôle génétique différent (*Pax-2* et gènes *Prx*, respectivement).

L'oreille interne

L'oreille interne occupe le **labyrinthe osseux** à l'intérieur du rocher de l'os temporal. Le labyrinthe osseux contient le **labyrinthe membraneux** (Figure 9-26), une structure hébergeant à la fois les **systèmes vestibulaire** et **auditif**.

Le **système vestibulaire** possède deux types de composants : (1) deux **sacs** (l'**utricule** et le **saccule**, encore appelés **organes otolithiques**) et (2) trois **canaux semi-circulaires** (supérieur, horizontal et postérieur) naissant de l'utricule.



Le **système auditif** est constitué du **canal cochléaire** logé dans un canal osseux enroulé en spirale en avant du système vestibulaire.

Le labyrinthe membraneux contient de l'**endolymphe**, un liquide ayant une forte concentration de K^+ et une faible concentration de Na^+. La **périlymphe** (contenant beaucoup de Na^+ et peu de K^+) circule entre le labyrinthe membraneux et les parois du labyrinthe osseux (Figure 9-27 ; voir aussi Figure 9-35).

L'organe vestibulaire

Les **canaux semi-circulaires** sont sensibles aux **mouvements de rotation** de la tête et reste du corps (**accélération angulaire**).

Les **organes otolithiques** (saccule et utricule) sont sensibles aux mouvements translation (**accélération linéaire**).

Les cellules sensorielles de l'organe vestibulaire sont innervées par des fibres rentes de la branche vestibulaire du **nerf auditif** (VIII[e] nerf crânien). L'**artère thique**, une branche de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure, assure la sanguine du labyrinthe. L'**artère stylomastoïdienne** irrigue les canaux

9-29

Les **otolithes** contiennent du carbonate de calcium.

Les changements de position de la tête provoquent un changement de position de la membrane otolithique (incluant les otolithes) et de l'endolymphe.

Ce mouvement déplace les kinétocils et les stéréocils sous-jacents.

Base de la membrane otolithique percée de pores faisant face aux faisceaux de cils

La **membrane otolithique** est composée du même matériel riche en glycoprotéine que la cupule de la crête ampullaire.

La différence est la présence d'**otolithes** inclus dans la membrane de la macule.

La membrane otolithique repose sur une base filamenteuse percée de petits pores dans les zones recouvrant chaque faisceau de cils.

Fibres nerveuses

Figure 9-30

Organisation de la macule

Épithélium sensoriel de la macule

Cet épithélium est constitué de **cellules sensorielles de types I et II** incluses dans des **cellules de soutien** reposant sur la membrane basale.

In vivo, les kinétocils et les stéréocils — qui se projettent à partir de la surface des cellules sensorielles — sont revêtus par la membrane **otolithique** (ou statoconiale) contenant les **otolithes** (ou otoconies, Gr. « poussière d'oreille »).

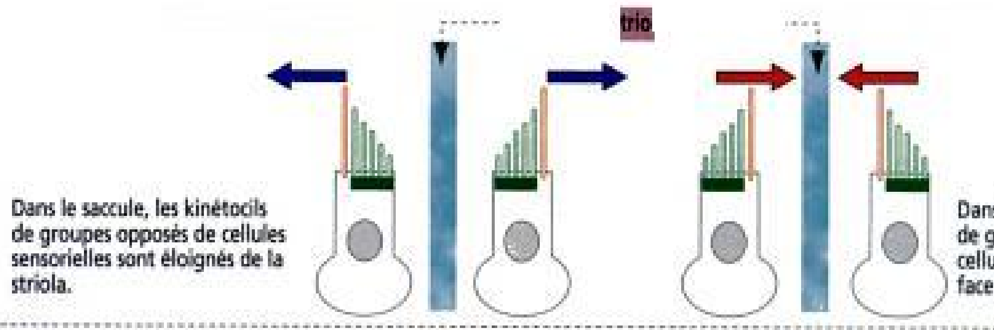
Les otolithes sont déplacés par l'endolymphe au cours des mouvements d'avant en arrière et de haut en bas de la tête (**accélération linéaire**).

L'épithélium sensoriel de la macule des organes otolithiques (saccule et utricu

Les cellules sensorielles de la macule sont **polarisées** : le **kinétocil** est orienté par rapport à une ligne théorique appelée **striola**, qui répartit les cellules sensorielles dans deux champs opposés.

Dans l'utricule, le kinétocil fait face à la striola. Dans le saccule, il en est éloigné.

Cette orientation détermine quelle population de cellules sensorielles déplacera ses faisceaux de cils en réponse à un mouvement spécifique de la tête.



Dans le saccule, les kinétocils de groupes opposés de cellules sensorielles sont éloignés de la striola.

Dans l'utricule, les kinétocils de groupes opposés de cellules sensorielles font face à la striola.

Les canaux semi-circulaires

Les canaux semi-circulaires sont logés dans le labyrinthe osseux. Les trois canaux sont reliés à l'utricule. Les canaux dérivant de l'utricule et du saccule se rejoignent pour former le **canal endolymphatique**. Le canal endolymphatique se termine en une petite dilatation appelée **sac endolymphatique**, située entre les couches des méninges.

Au niveau des zones de connexion entre les canaux semi-circulaires et l'utricule, on observe de petites dilatations — les **ampoules**. Chaque ampoule possède une crête proéminente appelée **crête ampullaire**.

La crête ampullaire (Figure 9-28) est constituée d'un **épithélium sensoriel** recouvert d'une masse gélatineuse, la **cupule**.

L'épithélium sensoriel est constitué de deux types cellulaires (voir Figure 9-28) : (1) les **cellules sensorielles** et (2) les **cellules de soutien**.

La face basale des cellules de soutien est attachée à une membrane basale. En revanche, les cellules sensorielles occupent une dépression de la région apicale des cellules de soutien et ne sont pas en contact avec la lame basale. Le domaine apical des cellules sensorielles est hérissé de 60 à 100 **stéréocils** spécialisés et d'**un seul kinétocil**. Les stéréocils reposent sur la **plaque cuticulaire** qui contient de l'actine. Les extrémités libres des stéréocils et du kinétocil sont incluses dans la **cupule**. La cupule se fixe au toit et aux parois de l'ampoule et cloisonne sa lumière (voir Figure 9-28).

Lorsque la position de la cupule change en réponse aux mouvements de l'endolymphe, elle provoque un déplacement des stéréocils et du kinétocil des cellules sensorielles (Figure 9-29). Lorsque les stéréocils se déplacent **vers le kinétocil**, la membrane plasmique des cellules sensorielles **se dépolarise** et les fibres nerveuses afférentes sont **stimulées (excitation)**. Lorsque les stéréocils **s'éloignent du kinétocil**, la cellule sensorielle est **hyperpolarisée** et les fibres nerveuses afférentes **ne sont pas stimulées (inhibition)**.

Les crêtes contiennent deux types de cellules : (1) des **cellules sensorielles de type I** et (2) des **cellules sensorielles de type II**.

Les deux types cellulaires sont très proches en ce qui concerne leur structure interne mais diffèrent par leur forme et leur innervation :

1. Les **nerfs afférents**, dont les terminaisons contiennent des neurotransmetteurs -**aspartate** et **glutamate** — s'infiltrent entre les cellules de soutien et forment un **réseau caliciforme** embrassant le domaine basal arrondi de la cellule sensorielle de type I. Le cytoplasme contient des **synapses à ruban** et des vésicules associées (analogues à celles de la rétine sensorielle).

2. Les terminaisons nerveuses en contact avec la cellule sensorielle de type II, de forme cylindrique, ne forment pas de calice basal. On observe à la place de **simples boutons terminaux**.

Outre les nerfs afférents, les cellules sensorielles de type I et II reçoivent des **terminaisons nerveuses efférentes** et possèdent des vésicules synaptiques contenant de l'**acétylcholine** (neurotransmetteur). Les fibres nerveuses efférentes contrôlent la sensibilité des cellules réceptrices sensorielles.

Les cellules sensorielles et les cellules de soutien sont associées entre elles par des complexes jonctionnels apicaux. Les cellules de soutien se caractérisent par une **plaque terminale dense** et la présence de **courtes microvillosités**. Les cellules de soutien sont dépourvues de stéréocils et de kinétocils, deux caractéristiques des cellules sensorielles.

Figure 9-31

Topographie générale de la cochlée

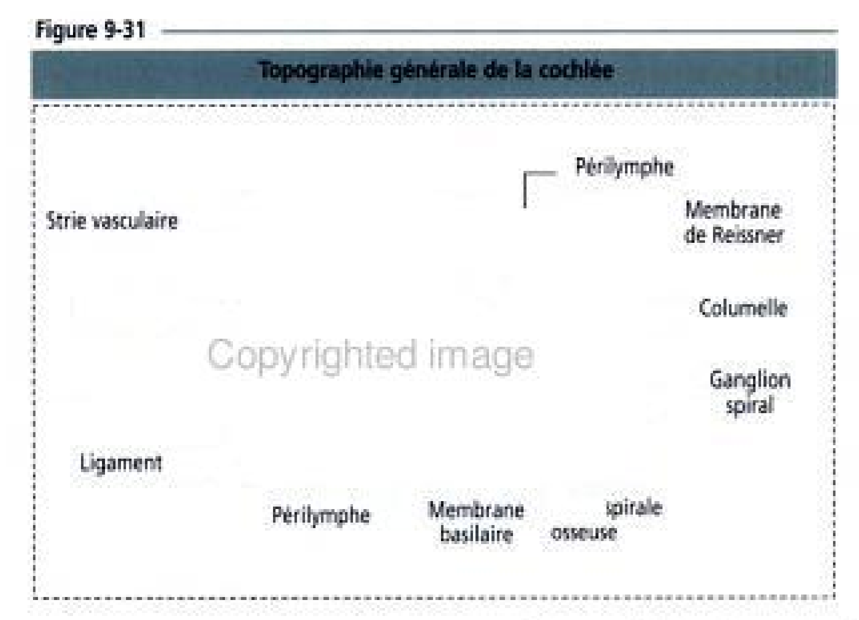


Figure 9-32

La **cochlée** (Gr. *kochlias*, limaçon enroulé dans sa coquille) est un canal enroulé en spirale effectuant plus de deux tours et demi autour d'un axe osseux central, la **columelle**. À l'intérieur de la columelle se trouve le **ganglion cochléaire (spiral)** qui s'enroule autour de la face interne de la cochlée. Ce ganglion contient des neurones bipolaires dont (1) les prolongements périphériques innervent les cellules réceptrices et (2) les prolongements centraux pénètrent dans le cœur de la columelle où ils forment le nerf cochléaire (portion cochléaire du VIII[e] nerf crânien).

La partie membraneuse de la cochlée, le compartiment cochléaire, contient la **rampe cochléaire** ou **scala media**. Le compartiment cochléaire enjambe le labyrinthe osseux qu'il divise en deux canaux séparés : (1) la **rampe vestibulaire** ou **scala vestibuli** et (2) la **rampe tympanique** ou **scala tympani**.

La **membrane vestibulaire (membrane de Reissner)** et la **membrane basilaire**, deux membranes du compartiment cochléaire, séparent le canal cochléaire rempli d'endolymphe des rampes vestibulaire et tympanique contenant de la périlymphe. La paroi latérale du compartiment cochléaire est la **strie vasculaire**, un tissu richement vascularisé qui recouvre une portion du labyrinthe osseux et qui est responsable de la production et du maintien de l'équilibre de la composition spécifique de l'endolymphe (homéostasie potassique).

Le canal cochléaire ne s'étend pas jusqu'à l'apex ou cupule de la cochlée mais s'interrompt au niveau d'une petite ouverture apicale faisant communiquer la rampe vestibulaire et la rampe tympanique, l'**hélicotrème** (voir Figure 9-33). À la base de la cochlée, l'étrier contre la **fenêtre ovale** et la membrane de la **fenêtre ronde** (non représentée) séparent respectivement la rampe vestibulaire et la rampe tympanique de la cavité de l'oreille moyenne.

Application clinique : maladie de Ménière

Les cellules sécrétoires du labyrinthe membraneux et du sac endolymphatique maintiennent l'équilibre ionique entre l'endolymphe et la périlymphe (voir Figure 9-36). Une **augmentation du volume de l'endolymphe** est à l'origine de la **maladie de Ménière** caractérisée par des vertiges (sensation de mouvement de rotation dans l'espace), des nausées, un nystagmus positionnel (oscillations rythmiques involontaires des yeux), des vomissements et des bourdonnements d'oreille (**acouphènes**).

Les organes otolithiques

L'utricule et le saccule sont bordés d'un épithélium sensoriel appelé **macule** (Figure 9-30). Comme l'épithélium sensoriel de la crête ampullaire des canaux semi-circulaires, la macule contient des cellules sensorielles et des cellules de soutien. La macule est recouverte d'une substance gélatineuse contenant des complexes protéine-carbonate de calcium formant de petits cristaux appelés **otolithes** (voir Figure 9-29). On ne trouve pas d'otolithes dans la cupule surmontant les cils de la crête ampullaire. Les petits canaux émergeant de l'utricule et du saccule se rejoignent pour former le **canal endolymphatique** se terminant dans le **sac endolymphatique**. Le **ductus reuniens** relie le saccule à la base du canal cochléaire membraneux.

La cochlée

Le canal cochléaire est un canal membraneux enroulé en spirale qui s'insère dans la cochlée osseuse. Il comprend un **apex** et une **base**. Le canal fait environ deux tours et deux tiers de tour sur une longueur totale de 34 mm.

La cochlée est divisée en **trois chambres en spirale** (Figures 9-31, 9-32 et 9-33) :

1. Le **canal cochléaire** (encore appelé **rampe cochléaire** ou **scala media**) représente la chambre centrale et contient de l'endolymphe.

2. Au-dessus, on trouve la **rampe vestibulaire** (**scala vestibuli**), qui commence au niveau de la **fenêtre ovale**.

3. Au-dessous, on observe la **rampe tympanique** (**scala tympani**) se terminant au niveau de la **fenêtre ronde**.

Les rampes vestibulaire et tympanique sont remplies de périlymphe et communiquent au niveau de **l'hélicotrème** (voir Figure

Figure 9-35

Relations entre cellules et terminaisons nerveuses à l'intérieur de l'organe de Corti

Cellules
Membrane tectoriale
phalangé
Terminaison efférente
Terminaison afférente
Cellules phalangées externes
Cellule du pilier interne
Cellule du pilier externe
Fibres du nerf cochléaire
Terminaison afférente
Cellule phalangée interne
Lame spirale

L'**organe de Corti**, situé dans la rampe cochléaire, s'étend sur toute la longueur de la membrane basilaire. Les cellules sensorielles sont les récepteurs sensoriels de l'organe de Corti. Chez l'homme, on observe deux types de cellules sensorielles dans la cochlée : (1) la **cellule sensorielle interne** et (2) les **cellules sensorielles externes**. **Seules les cellules sensorielles externes sont en contact direct avec la membrane tectoriale.**

Les deux types de cellules possèdent des faisceaux de stéréocils se projetant à partir de leur face apicale. De la base à l'apex du canal cochléaire, les cellules sensorielles internes se disposent en une rangée unique alors que les cellules sensorielles externes se disposent sur trois à quatre rangées.

Les cellules sensorielles sont maintenues en position par deux types de cellules épithéliales de soutien : (1) les **cellules des piliers** et (2) **les cellules phalangées**.

Les **cellules phalangées externes (cellules de Deiters)** entourent le tiers inférieur des cellules sensorielles externes et les terminaisons nerveuses de leur base. Un prolongement phalangé s'étend vers la face apicale de la cellule sensorielle où il forme une plaque. Les **cellules phalangées internes** n'ont pas de prolongement phalangé mais entourent complètement la cellule sensorielle interne et ses terminaisons nerveuses.

La **membrane tectoriale** s'étend au-dessus des cellules sensorielles à partir du côté interne de l'organe de Corti.

En coupe transversale, les limites de la rampe cochléaire sont la **membrane basilaire** en bas, la **membrane vestibulaire** ou **membrane de Reissner** en haut et la **strie vasculaire** latéralement. Les cellules et les capillaires de la strie vasculaire produisent l'endolymphe. L'axe osseux spiralé de la cochlée est la **columelle**. Du côté interne, la lame spirale osseuse relie la columelle en dedans à la membrane basilaire en dehors. Du côté externe, la membrane basilaire se prolonge par le **ligament spiral**. La rampe vestibulaire communique avec la rampe tympanique par une ouverture située à l'apex de la cochlée, appelée l'**hélicotrème**.

L'**organe de Corti** (Figure 9-34) est l'épithélium sensoriel de la cochlée. Il est formé par :

1. Des **cellules sensorielles internes** et **externes**.
2. Des **cellules de soutien**.
3. La **membrane tectoriale**.
4. Le **tunnel interne**, limité par les **cellules des piliers externe** et **interne**, séparant les cellules sensorielles internes et externes.

Une seule ligne de cellules sensorielles internes s'étend de la base à l'apex de la cochlée (Figures 9-33 et 9-35). Les cellules sensorielles externes se disposent en **trois rangées parallèles**, qui vont également de la base à l'apex de la cochlée. Un faisceau de cils, formé par 50 à 150 **stéréocils**, disposés selon un arrangement graduel allant du plus long au plus court, se projette à partir du domaine apical de chaque cellule sensorielle. **Il n'y a pas de kinétocil dans les faisceaux de cils de la cochlée.**

La **membrane tectoriale**, contenant des protéines appelées **α- et β-tectorines**, s'étend en dehors, au dessus de l'épithélium sensoriel, depuis le limbe de la lame spirale osseuse. La membrane tectoriale est en contact étroit avec les stéréocils les plus longs du faisceau de cils. Lorsque la membrane basilaire et l'organe de Corti se déplacent, les stéréocils frappent la membrane tectoriale et les cellules sensorielles **se dépolarisent** (Figure 9-36).

Le **ganglion spiral** est hébergé dans la columelle. Les prolongements des neurones sensoriels bipolaires du ganglion spiral s'étendent dans la lame spirale osseuse, perdent leur myéline, perforent la membrane basilaire et établissent des synapses au niveau du domaine basal des cellules sensorielles internes et externes.

9-36

'nterne

calcique

Synapse à ruban

Membrane basilaire

Il existe deux types de neurones sensoriels bipolaires dans le ganglion spiral : (1) des **cellules sensorielles de type I** (90 à 95 %) dont les fibres entrent en contact avec les cellules sensorielles internes, et des **cellules sensorielles de type II** (5 % à 10 %) qui établissent des synapses avec les cellules sensorielles externes.

Les **prolongements neuronaux des cellules de types I et II forment la branche cochléaire du nerf auditif. Les fibres efférentes olivo-cochléaires cheminent le long de la membrane basilaire pour être en contact avec les cellules sensorielles internes et externes.** Les neurones des ganglions auditif et vestibulaire ne peuvent se développer lorsqu'il existe une délétion du gène ***neurogénine 1***.

Le mécanisme de l'audition

Deux facteurs jouent un rôle essentiel au cours du mécanisme de l'audition (voir Figure 9-36) :

1. La forte concentration en K^+ de l'endolymphe et en Na^+ de la périlymphe détermine une différence de potentiel électrique. La concentration ionique est régulée par l'activité d'absorption et de sécrétion de la strie vasculaire.
2. Le mouvement liquidien dans la rampe tympanique induit le mouvement de la membrane basilaire provoquant le déplacement des stéréocils les plus hauts par la membrane tectoriale.

De ce fait, les canaux ioniques situés à l'extrémité des stéréocils s'ouvrent faisant pénétrer le K^+ dans la cellule qui se dépolarise alors. À la suite de la dépolarisation, un **afflux de Ca^{2+}** dans la région basale des cellules sensorielles provoque la libération de neurotransmetteurs au niveau de la synapse entre la cellule sensorielle et la fibre nerveuse cochléaire, et la production d'un stimulus. Il faut remarquer la présence de **synapses à ruban** à la base des cellules sensorielles. Des modifications du potentiel électrique entre la périlymphe et les cellules sensorielles surviennent en réponse à l'amplitude du son.

Application clinique : surdité et équilibre

Comme nous l'avons vu, les composants du cytosquelette du domaine apical des cellules sensorielles sont relativement abondants. Les cellules sensorielles convertissent une impulsion mécanique, déterminée par l'inflexion des faisceaux apicaux de stéréocils

Figure 9-37

Du K^+ est sécrété par les cellules de la **strie vasculaire** dans l'endolymphe. Une mutation du gène codant pour une protéine du canal potassique dans les cellules marginales de la strie vasculaire (**gène *Isk***) provoque une interruption de la production d'endolymphe et la dégénérescence de l'organe de Corti. Des canaux protéiques à K^+ sont présents à l'extrémité des stéréocils des cellules sensorielles et régulent la circulation du K^+ dans les cellules sensorielles pour **dépolariser** ces cellules.

L'α- et la **β-tectorine** sont deux protéines essentielles de la membrane tectoriale. Une mutation du gène codant pour l'α-tectorine provoque une surdité.

Stéréocils

Cellules sensorielles externes

On trouve des **jonctions communicantes** contenant de la **connexine 26** au niveau des cellules de soutien. Les jonctions communicantes recyclent le K^+ entre les espaces intercellulaires et la strie vasculaire. Chez l'homme, une mutation du gène de la connexine 26 est responsable de surdité.

Cellule sensorielle interne

Cellule phalangée interne

Cellules phalangées externes

Cellule du pilier externe

Cellule du pilier interne

Fibres du nerf cochléaire

inclus dans la membrane tectoriale et la membrane otolithique de la cupule, en une impulsion électro-mécanique aboutissant à la transmission synaptique.

En l'absence du facteur de transcription **Pou4f3**, les cellules sensorielles expriment des marqueurs spécifiques (incluant les **myosines non conventionnelles VI** et **VIIa**) et dégénèrent, ainsi que les neurones du ganglion spiral.

La membrane tectoriale et les membranes otolithiques contiennent deux protéines : l'**α-tectorine** et la **β-tectorine**. Une mutation du gène codant pour l'α-tectorine provoque une surdité (Figure 9-37).

Une mutation du gène de la **connexine 26**, un composant des jonctions communicantes de la surface des cellules de soutien, est responsable de surdité du fait de l'interruption du recyclage du K^+ de l'endolymphe provenant des espaces intercellulaires vers la strie vasculaire.

Il existe plusieurs types de mutants murins caractérisés par une diminution, au niveau de la strie vasculaire, du nombre des mélanocytes dérivés de la crête neurale. Bien que le rôle exact des mélanocytes de la strie vasculaire soit inconnu, une mutation du **gène c-*kit*** (codant pour le récepteur du *stem cell factor* et son ligand ; voir Chapitre 6, Sang et hématopoïèse, pour plus de détails sur le gène *c-kit*) affecte la fonction de la strie vasculaire, ce qui provoque la surdité chez les souris.

Chez l'homme, le **syndrome de Waardenburg** correspond à une forme autosomique dominante de surdité congénitale, associée à des anomalies de pigmentation, telles qu'un albinisme partiel, et un développement anormal du ganglion auditif. Il faut se rappeler que les mélanocytes et les cellules ganglionnaires ont une origine commune dans la crête neurale et sont tous des cellules migrantes.

Objectifs pédagogiques

La Partie II, **Systèmes de protection**, inclut le Chapitre 10, **Système immunitaire**, et le Chapitre 11, **Téguments**, accordant une large place à la **peau**.

Le système immunitaire et la peau poursuivent ensemble un objectif commun, la protection de l'organisme. Ils contiennent tous deux des cellules dérivées de la moelle osseuse qui captent les antigènes et initient les réponses immunitaires.

Dans le chapitre sur le **système immunitaire** :

1. Vous découvrirez l'organisation histologique du **ganglion lymphatique**, site de convergence d'un réseau très étendu de vaisseaux lymphatiques qui ont auparavant collecté le fluide extracellulaire provenant des tissus.
2. Vous étudierez la structure et la fonction du **thymus**, et son rôle dans la prévention de la survenue des maladies auto-immunes.
3. Vous apprendrez que la **rate** possède une double fonction : un rôle immunitaire protecteur et un rôle d'élimination des globules rouges vieillis ou fragilisés.
4. Vous apprendrez également que le tube digestif contient du tissu lymphoïde — constituant les **formations lymphoïdes associées au tube digestif** ou GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) — représentées par les amygdales, l'appendice et les plaques de Peyer.

Dans le chapitre sur les **téguments** :

1. Vous apprendrez que la peau reflète l'état de santé d'**autres appareils**. Des maladies comme le diabète sucré et le lupus érythémateux disséminé ont des manifestations cutanées caractéristiques. L'absorption de médicaments peut provoquer des rashes et des éruptions cutanées.
2. Vous découvrirez que l'épiderme contient des **cellules de Langerhans** qui initient la réponse immunitaire vis-à-vis de micro-organismes pathogènes ayant pénétré dans les couches superficielles du revêtement cutané.
3. Vous étudierez la répartition topographique des différentes **kératines** dans les couches de l'épiderme et vous découvrirez que la mutation de certaines d'entre elles est à l'origine de dermatoses sévères.
4. Vous étudierez également la structure et la fonction des **glandes sudoripares** et **sébacées** apocrines et eccrines, et vous comprendrez l'importance des glandes sudoripares dans le diagnostic clinique de la mucoviscidose.

10. SYSTÈME IMMUNITAIRE

Organisation du système immunitaire

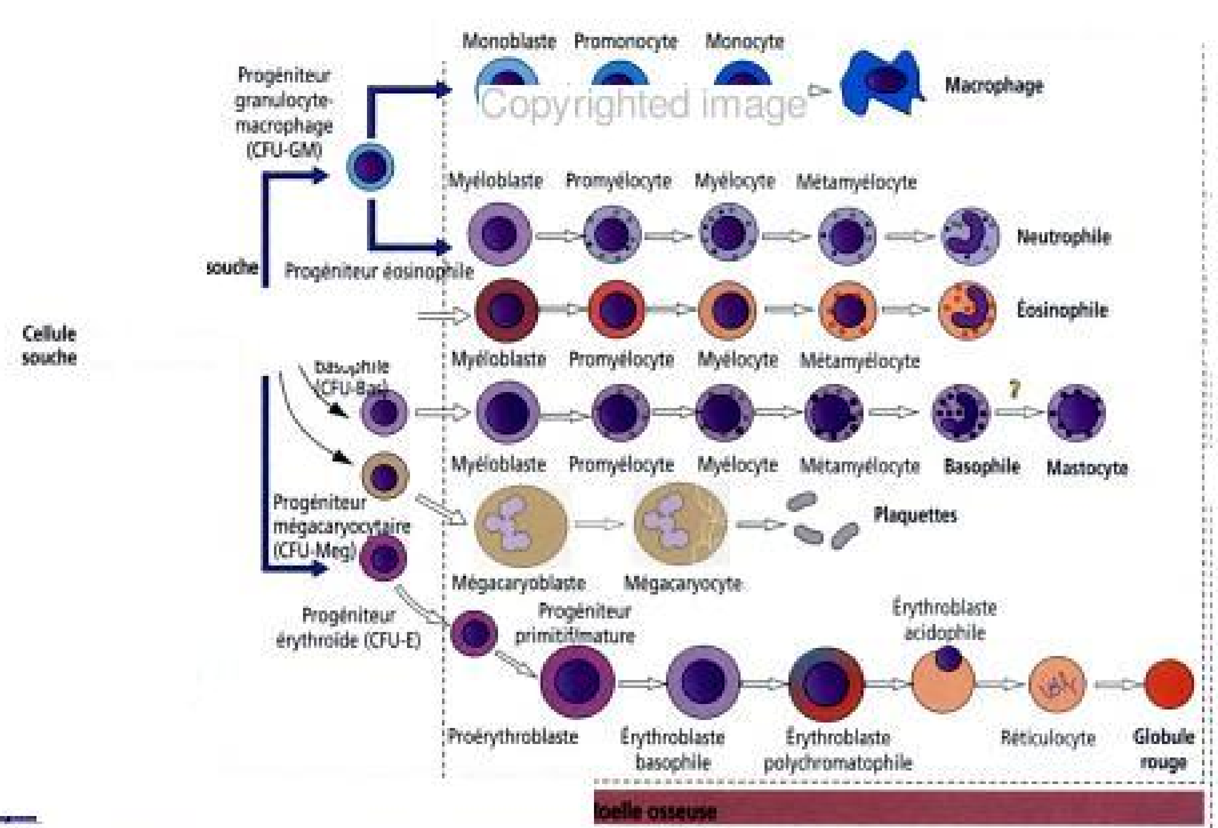
Le système lymphatique comprend des **organes lymphoïdes primaires** et **secondaires**.

Les organes lymphoïdes primaires produisent les constituants cellulaires du système immunitaire. Ce sont (1) la **moelle osseuse** (Figure 10-1) et (2) le **thymus**.

Les organes lymphoïdes secondaires sont les sites où se déroulent les réactions immunitaires. Ils incluent (1) les **ganglions lymphatiques**, (2) la **rate**, (3) les **amygdales** et (4) les agrégats de lymphocytes et de cellules présentant l'antigène situés au niveau du **poumon** et de la muqueuse du **tube digestif** (**plaques de Peyer**).

La principale fonction des **organes lymphoïdes**, en tant que composants du système immunitaire, est de protéger l'organisme contre des **micro-organismes** ou des **antigènes pathogènes** (bactéries, virus et parasites). Le principe de ce mécanisme de défense, ou **réponse immunitaire**, repose sur la capacité de distinguer le « **soi** » du « **non-soi** ». Le système lymphatique possède une large distribution car les organismes pathogènes peuvent pénétrer dans l'organisme à n'importe quel niveau.

Les **deux classes de composants cellulaires clefs du système immunitaire** sont les **lymphocytes** et les **cellules accessoires** (Tableau 10-1). Les lymphocytes se répartissent en trois groupes cellulaires principaux : (1) les **lymphocytes B** (ou **cellules B**), répondant



Les cellules du système immunitaire dérivent de la cellule souche multipotente située dans la moelle osseuse. Nous avons déjà vu, dans le Chapitre 6, Sang et hématopoïèse, que la cellule souche multipotente se divise pour produire deux précurseurs cellulaires spécialisés : un **progéniteur lymphoïde** à l'origine des lymphocytes B et T, et un **progéniteur myéloïde** qui donne naissance aux leucocytes, aux érythrocytes, aux mégacaryocytes et aux macrophages.

Lorsqu'ils sont activés en dehors de la moelle osseuse, les **lymphocytes B** se différencient en **plasmocytes** sécréteurs d'anticorps. Les **lymphocytes T** se différencient dans le thymus en cellules pouvant activer d'autres cellules du système immunitaire (cellules auxiliaires, helper) ou capables de tuer des cellules infectées par des bactéries ou des virus (cellules cytolytiques ou cytotoxiques).

à des antigènes liés ou non à une cellule ; (2) les **lymphocytes T** (ou **cellules T**) subdivisés en deux catégories : les **lymphocytes T auxiliaires (helper)** et les **lymphocytes T cytolytiques** ou **cytotoxiques**. Les lymphocytes T réagissent à des antigènes fixés sur une cellule présentés par des molécules spécifiques.

Après avoir quitté les deux **organes lymphoïdes primaires** (moelle osseuse et thymus), les cellules T et B matures circulent dans le sang jusqu'à ce qu'elles atteignent l'un des **différents organes lymphoïdes secondaires** (ganglions lymphatiques, rate et amygdales).

Les cellules B et T peuvent quitter la circulation sanguine à travers des veinules spécialisées appelées **veinules à endothélium haut**, ainsi appelées car elles sont bordées par de hautes cellules endothéliales et non par des cellules de type endothélial pavimenteux habituel. Dans ce chapitre, nous reviendrons sur le phénomène du *homing* dans le contexte de l'**inflammation**.

Les cellules accessoires incluent deux types cellulaires dérivés du monocyte : les **macrophages** et les **cellules dendritiques**. La **cellule de Langerhans** de l'épiderme est un exemple de cellule dendritique. Un troisième type, la **cellule folliculaire dendritique**, est présent dans les follicules des ganglions lymphatiques. Les cellules folliculaires dendritiques diffèrent des cellules dendritiques communes par le fait qu'elles ne dérivent pas d'un précurseur médullaire.

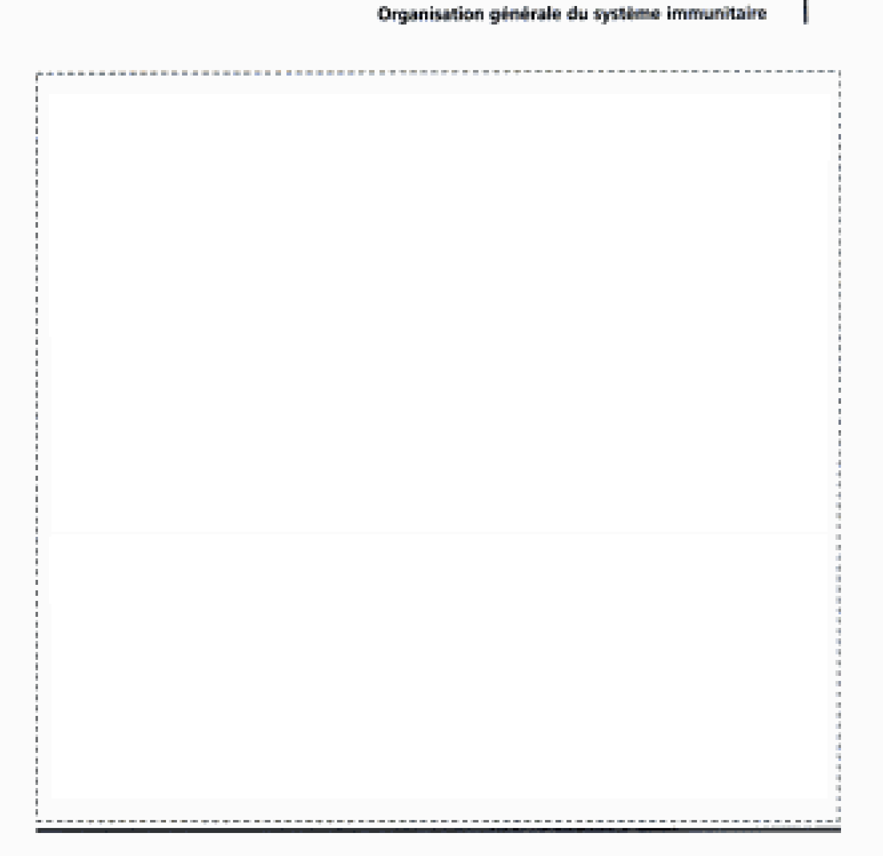
Avant de commencer notre discussion sur l'origine, la différenciation et les interactions des lymphocytes et des cellules accessoires, nous définirons les caractéristiques du système immunitaire. Nous pourrons ensuite intégrer les aspects structuraux de chaque organe lymphoïde principal aux caractéristiques spécifiques des réponses immunitaires.

Immunité innée (naturelle) et adaptative (acquise)

L'**immunité** en général est la réaction de cellules et de tissus à des substances ou à des **agents pathogènes** étrangers (non-soi), comme des micro-organismes, des parasites, des protéines et des polysaccharides (Tableau 10-2).

L'**immunité innée** ou **naturelle** est le plus simple mécanisme de protection, ne requiert pas d'exposition préalable à un agent pathogène et se déclenche rapidement. L'immunité adaptative ou acquise est la conséquence d'une exposition initiale à un agent pathogène. Les éléments participant à l'immunité innée sont une surface épithéliale ou barrière, des neutrophiles et des macrophages à activité phagocytaire, des cellules natural killer (sur lesquelles nous reviendrons) et un certain nombre de protéines incluant des cytokines et des composants du système du complément (sur lesquels nous reviendrons également).

L'**immunité adaptative** ou **acquise** se développe lorsqu'un individu est exposé à un agent pathogène infectieux. Les lymphocytes et les cytokines sont directement impliqués dans la genèse d'une réponse immunitaire adaptative ou acquise contre un agent ou un antigène pathogène. Pour que la réponse immunitaire se réalise, l'immunité acquise se fonde sur un mécanisme effecteur assuré par des **cellules effectrices**, également utilisées dans l'immunité naturelle : macrophages, neutrophiles et cellules tueuses. On peut retenir au total que l'immunité acquise est une immunité naturelle perfectionnée.



L'immunité acquise fait intervenir deux types de réponses à un antigène (pathogène) :

La première réponse est médiée par des **anticorps** sécrétés par les plasmocytes, produits de différenciation finale des cellules B dont nous avons parlé dans le Chapitre 4, Tissu conjonctif. Cette réponse est appelée **immunité humorale** et s'effectue contre des antigènes situés en dehors d'une cellule ou liés à sa surface. Lorsque les anticorps se lient à un antigène ou à des toxines produits par un micro-organisme pathogène, ils peuvent faciliter l'activité phagocytaire de macrophages ou de neutrophiles et de mastocytes recrutés sur place afin de bénéficier respectivement de l'effet de leurs cytokines et de leurs médiateurs, permettant l'amplification d'une réponse. L'immunité humorale se traduit par la production d'anticorps persistants et de cellules-mémoire.

Le second type de réponse **nécessite l'absorption d'un agent pathogène par un phagocyte**. Un agent pathogène intracellulaire n'est pas accessible aux anticorps et requiert une réponse à médiation cellulaire, ou **immunité à médiation cellulaire**. Les cellules T, les cellules B et les cellules présentant l'antigène sont les acteurs clés de l'immunité à médiation cellulaire.

L'une des conséquences de l'immunité adaptative ou acquise est la protection de l'individu lorsqu'il rencontre l'agent pathogène pour la seconde fois. Cette protection s'exerce spécifiquement contre le même agent pathogène, c'est pourquoi l'immunité adaptative ou acquise est également appelée **immunité spécifique**.

L'**immunité active** est la forme d'immunité résultant de l'exposition à un agent pathogène. L'**immunité passive** est une forme temporaire d'immunité conférée par le sérum ou les lymphocytes d'un individu immunisé transférés à un autre individu qui n'a pas été exposé ou qui ne peut répondre à un agent pathogène. Par exemple, le transfert d'anticorps maternels au fœtus est une forme d'immunité passive qui protège le nouveau-né des infections jusqu'à ce qu'il soit capable de développer une immunité active.

Propriétés de l'immunité adaptative ou acquise

L'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire développées vis-à-vis d'agents pathogènes étrangers ont toutes deux les caractéristiques suivantes :

1. **Spécificité** : Des domaines spécifiques d'un antigène sont reconnus par des lymphocytes précis. Nous verrons plus loin comment des récepteurs situés sur la membrane des lymphocytes peuvent distinguer et répondre à de subtiles variations de structure des antigènes.

2. **Diversité :** Les lymphocytes utilisent des mécanismes moléculaires pour modifier leurs récepteurs à l'antigène de telle sorte qu'ils puissent reconnaître et répondre à un grand nombre de types de domaines antigéniques.

3. **Mémoire :** L'exposition des lymphocytes à un antigène se traduit par deux événements : leur expansion clonale spécifique de l'antigène par mitose et la genèse de **cellules-mémoire** de réserve. Les cellules-mémoire réagissent plus rapidement et de façon plus efficace lorsqu'elles sont à nouveau exposées au même antigène.

4. **Auto-limitation :** Une réponse immunitaire est stimulée par un antigène spécifique. Lorsque cet antigène est neutralisé ou disparaît, la réponse cesse.

5. **Tolérance :** Une réponse immunitaire a pour but d'éliminer les antigènes du non-soi tout en étant « tolérante » aux antigènes du soi. La tolérance est rendue possible grâce à un mécanisme de sélection qui élimine les lymphocytes exprimant des récepteurs spécifiques pour les antigènes du soi. Une déficience de cette tolérance au soi (et de sa spécificité) est à l'origine d'un ensemble de pathologies appelées **maladies auto-immunes**.

Développement des cellules B

La Figure 10-1 illustre le fait que la moelle osseuse est le lieu d'origine des lymphocytes B et T à partir d'une cellule souche lymphoïde. Dans le Chapitre 6, Sang et hématopoïèse, nous avons étudié les aspects du développement des lignées myéloïde et érythroïde à partir d'une cellule souche multipotente. Cette même cellule souche multipotente donne naissance à un **progéniteur lymphoïde** ou **cellule souche lymphoïde** à l'origine des lymphocytes B, des lymphocytes T et des cellules natural killer. La **maturation des cellules B se déroule dans la moelle osseuse** tandis que **le thymus est le site de maturation des cellules T**.

Dans la moelle osseuse, les cellules souches B prolifèrent et subissent leur maturation au contact des **cellules de soutien de la moelle osseuse** sous l'influence de l'**interleukine**-7 (**IL**-7) (Figure 10-2).

Au cours de leur maturation, les cellules B expriment à leur surface des **immunoglobulines M** (IgM) ou **D** (IgD) qui interagissent avec deux autres protéines liées l'une à l'autre, les **immunoglobulines α** (**Igα**) et **β** (**Igβ**). L'IgM ou l'IgD de la surface cellulaire forme, conjointement avec l'**Igα** et l'**Igβ**, le complexe récepteur à l'antigène de la cellule B. Les portions intracellulaires de l'Igα et de l'Igβ contiennent un domaine riche en tyrosine appelé **motif d'activation de l'immunorécepteur dépendant de la tyrosine** ou **ITAM** (***immunoreceptor tyrosine-based activation motif***).

La fixation d'un antigène sur le complexe récepteur à l'antigène de la cellule B provoque la phosphorylation de la tyrosine de l'ITAM qui, à son tour, active des facteurs

Figure 10-2

Copyrighted image

de transcription conduisant à l'expression de gènes nécessaire au développement ultérieur des cellules B.

Les antigènes du soi présents dans la moelle osseuse testent la spécificité de liaison à l'antigène des IgM ou IgD de la surface des cellules B. Cette étape de test est nécessaire avant que les cellules B ne poursuivent leur maturation, gagnent les tissus lymphoïdes périphériques et interagissent avec des antigènes étrangers (non-soi). Les **antigènes du soi** qui se lient **fortement** à une ou plusieurs molécules d'IgM ou d'IgD du récepteur B induisent l'**apoptose** de la cellule B. Les **antigènes du soi** ayant une **affinité de liaison moindre** pour le complexe récepteur à l'antigène de la cellule B lui permettent de survivre et de poursuivre sa maturation lorsque les ITAMs des Igα et Igβ associées à l'IgM ou à l'IgD transmettent des messages de signalisation, permettant le développement ultérieur des cellules B et leur passage, à l'état mature, dans la circulation.

Complexe majeur d'histocompatibilité et antigènes leucocytaires humains

La présentation des antigènes aux cellules T est assurée par des protéines spécialisées codées par des gènes du locus majeur d'histocompatibilité et exprimées à la surface des cellules présentant l'antigène. Les cellules présentant l'antigène surveillent l'organisme, trouvent et internalisent les antigènes par phagocytose, les réduisent en fragments peptidiques antigéniques qu'elles attachent aux molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)** (Figure 10-3) de manière à ce que le **complexe fragment peptidique antigénique-CMH** puisse être exposé ultérieurement à la surface des cellules. Le locus du CMH exprime des produits géniques responsables du rejet de greffe tissulaire entre deux individus génétiquement incompatibles.

• Chez la souris, il existe deux types de produits géniques du CMH : les molécules du **CMH de classe I** et les molécules du **CMH de classe II**. Les molécules du CMH de classe I sont constituées de deux chaînes polypeptidiques : une chaîne **α**, comportant trois domaines (α_1, α_2 et α_3) codée par le locus génique du CMH, et une **β_2-microglobuline**, non codée par le locus génique du CMH. Les antigènes sont hébergés dans une niche formée par les domaines α_1 et α_2. Le CD8, un co-récepteur de surface des cellules T cytolytiques, se fixe sur le domaine α_3 des molécules du CMH de classe I.

• Les molécules du CMH de classe II sont constituées de **deux chaînes polypeptidiques, α** et **β**, toutes deux codées par le locus génique du CMH. Les domaines α_1 et β_1 forment une niche pour la fixation de l'antigène. Le CD4, un co-récepteur de surface des cellules T auxiliaires, se fixe sur le domaine β_2 des molécules du CMH de classe II.

• Toutes les cellules nucléées expriment des molécules du CMH de classe I. En revanche, les molécules du CMH de classe II ne sont exprimées principalement que par les cellules présentant l'antigène (cellules dendritiques, macrophages et cellules B), les cellules réticulaires épithéliales du thymus et les cellules endothéliales.

Chez l'homme, les molécules équivalentes au CMH sont appelées **antigènes leucocytaires humains** (***human leukocyte antigens*, HLAs**). Les molécules HLA sont structurellement et fonctionnellement analogues aux molécules du CMH de la souris et le locus génique (3500 kilobases de longueur) est situé sur le chromosome 5 (la β_2-microglobuline est codée par un gène situé sur le chromosome 15).

Chez l'homme, le **locus du CMH de classe I** code pour trois protéines essentielles : **HLA-A**, **HLA-B** et **HLA-C**. Le **locus du CMH de classe II** code pour **HLA-DR** (R pour *antigenically related*, antigéniquement lié), **HLA-DQ** et **HLA-DP** (Q et P précédant R dans l'alphabet).

Le complexe récepteur de la cellule T

En plus des molécules du CMH, des sous-classes de cellules T possèdent des récepteurs de surface capables, chacun, de reconnaître une combinaison peptide antigénique-CMH différente. La reconnaissance de l'antigène implique une adhésion stable entre la cellule présentant l'antigène et la cellule T, suivie par l'activation d'une cascade de signalisation par les cellules T.

Le récepteur qui reconnaît les peptides antigéniques spécifiques présentés par les molécules du CMH de classe I et de classe II est le **récepteur cellulaire T (TCR)**. Le TCR agit conjointement avec des molécules accessoires de la surface cellulaire, appelées **co-récepteurs**, pour stabiliser la liaison entre les cellules présentant l'antigène et les cellules T.

Le TCR est constitué de deux chaînes polypeptidiques transmembranaires reliées par des ponts disulfure : **la chaîne α** et la **chaîne β** (Figure 10-3). Un petit nombre de cellules T ont un TCR composé de chaînes γ et δ. Chaque chaîne α et β est formée d'un

Figure 10-3

domaine **variable** (**Vα** et **Vβ**) et d'un domaine **constant** (**Cα** et **Cβ**). Par comparaison avec une molécule d'immunoglobuline, les domaines **Vα** et **Vβ** sont structurellement et fonctionnellement analogues au fragment de liaison à l'antigène (Fab) des immunoglobulines.

La molécule TCR est associée à deux protéines, CD3 et ζ (non représentées sur la Figure 10-3), formant le **complexe TCR**. CD3 et ζ jouent un rôle dans la signalisation cellulaire et sont présentes sur toutes les cellules T. CD3 contient le domaine cytoplasmique l'ITAM précédemment décrit comme élément du complexe récepteur à l'antigène de la cellule B et exerçant une fonction de signalisation.

Co-récepteurs CD4 et CD8

CD4 et CD8 sont des protéines de surface de la cellule T interagissant sélectivement avec, respectivement, des molécules du CMH de classe II et de classe I. Lorsque le TCR de la cellule T reconnaît un antigène logé dans la fente du CMH, les co-récepteurs CD4 ou CD8 coopèrent dans l'activation de la fonction de la cellule T (voir Figure 10-3).

CD4 et CD8 sont des membres de la superfamille des immunoglobulines (Ig) que nous avons déjà étudiée dans le Chapitre 1, Épithélium, lorsque nous avons décrit la structure et la fonction des molécules d'adhésion cellulaire.

Comme vous vous le rappelez, les membres de la superfamille des Ig possèdent un nombre variable de domaines extracellulaires *Ig-like*. Les deux domaines *Ig-like* terminaux de CD4 se fixent au domaine β_2 du CMH de classe II (voir Figure 10-3). L'unique domaine *Ig- like* de CD8 se fixe au domaine α_3 du CMH de classe I. Ainsi, **les cellules**

T auxiliaires CD4+ reconnaissent les antigènes associés au CMH de classe II, tandis que **les cellules T cytolytiques CD8+ (lymphocytes T cytolytiques, CTLs) réagissent aux antigènes présentés par le CMH de classe I** (Figure 10-4).

Molécules du CMH et réponses immunitaires adaptatives

Les cellules T sont **restreintes au CMH**. En d'autres termes, les cellules T d'un individu sont capables de réagir contre un fragment antigénique **étranger** lié aux molécules du CMH **propres** à l'individu (**molécules du CMH du soi**) et contribuent aux **réponses immunitaires adaptatives**. Les cellules T ne doivent absolument pas réagir contre des fragments peptidiques d'un antigène du soi liés à des molécules du CMH du soi. Cette absence de réponse est appelée **tolérance au soi**.

Au cours de leur maturation dans le thymus, les cellules T sont sélectionnées pour être **restreintes au CMH du soi et tolérantes au soi**. Ce processus sélectif, appelé **sélection positive** (voir Figure 10-4), ne survient que lorsque des cellules T restreintes au CMH du soi sont sélectionnées. Une **sélection négative** se produit lorsque les cellules T ne se fixent à aucune molécule du CMH ou se fixent sur les **propres antigènes de l'organisme**. Ces cellules T sont éliminées par des macrophages. Seules **les cellules T capables de reconnaître à la fois les peptides étrangers et les molécules du CMH du soi survivent**, quittent le thymus et migrent dans les organes lymphoïdes secondaires.

Ce processus de sélection se déroule dans le thymus (Figure 10-5). Le cortex thymique contient des **cellules épithéliales** ramifiées dérivées de l'ectoderme, exprimant des molécules du CMH de **classe I** et de **classe II**. **Le contact entre les molécules du CMH de la surface des cellules épithéliales et les récepteurs des cellules T en développement joue un rôle important dans la sélection positive.**

Les cellules T en développement dans le thymus expriment des molécules de surface spécifiques

Deux évènements essentiels surviennent dans le thymus au cours de la maturation des cellules T (Figure 10-5) : (1) un réarrangement du gène codant pour les composants protéiques du **TCR** et (2) la coexistence transitoire des **co-récepteurs CD4 et CD8** associés au TCR.

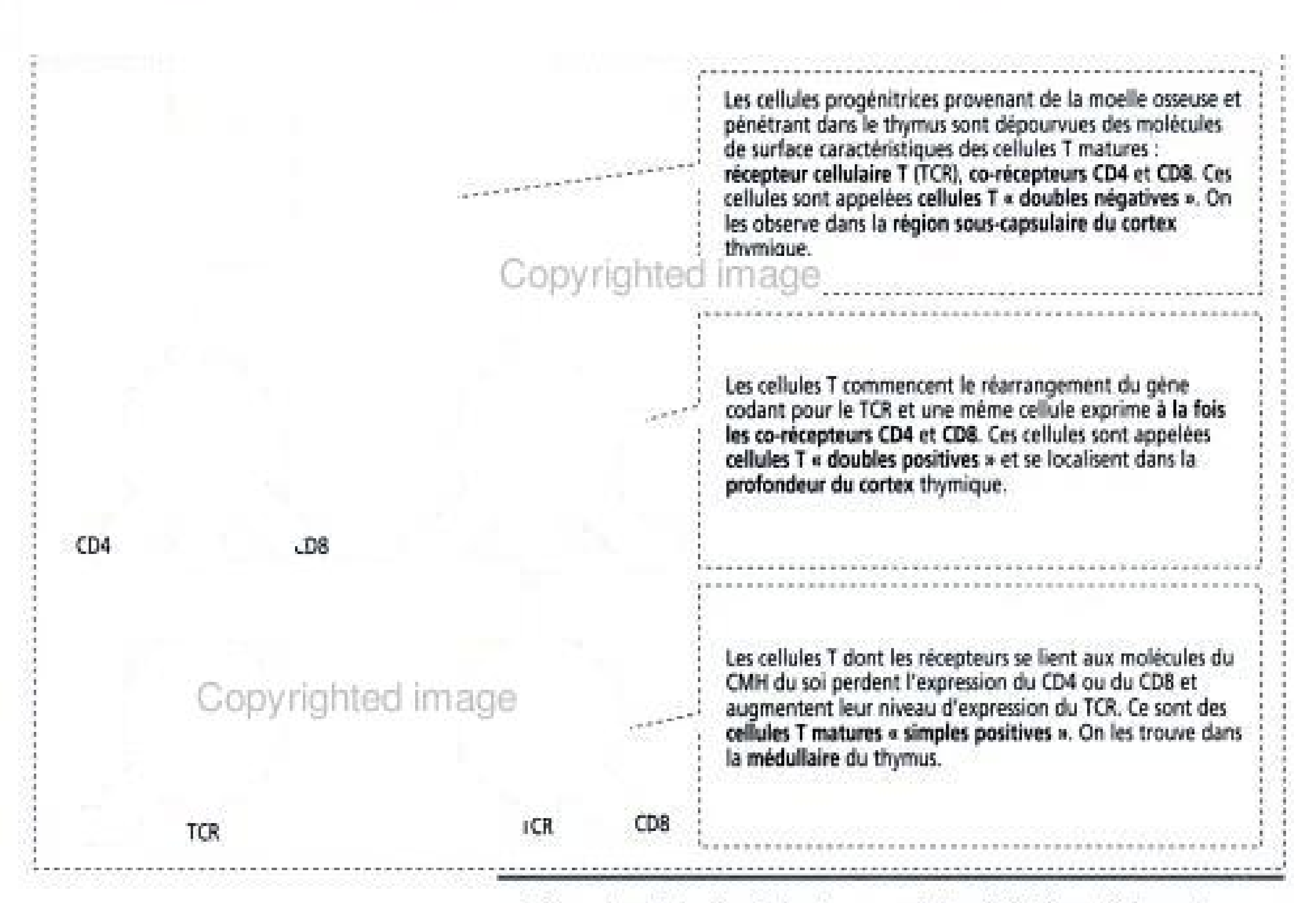
Lorsque les cellules progénitrices — dérivées de la moelle osseuse — pénètrent dans le **cortex** du thymus, elles sont dépourvues des molécules de surface typiques des cellules T matures. Puisqu'**elles n'expriment ni le CD4, ni le CD8, on les appelle cellules T « doubles négatives »**.

Après interaction avec les **cellules épithéliales** thymiques, les cellules T doubles négatives prolifèrent, se différencient et expriment les premières molécules de surface

Figure 10-4

Caractères généraux des cellules T auxiliaires et cytolytiques

Figure 10-5



spécifiques des cellules T : (1) le récepteur cellulaire T, TCR, et (2) les co-récepteurs CD4 et CD8.

Nous avons vu que le TCR était constitué de deux paires de sous-unités : **chaînes αβ** ou **chaînes γδ** (voir Figure 10-3). La séquence de chaque chaîne peut varier d'une cellule T à une autre. Cette variation, due à la combinaison aléatoire de segments géniques, détermine quel antigène étranger sera reconnu par la cellule T.

La maturation des cellules T passe par un stade où une même cellule exprime **à la fois les co-récepteurs CD4 et CD8, ainsi que le TCR à un niveau bas.** Ces cellules sont appelées **cellules T « doubles positives »**. Les cellules T doubles positives **peuvent reconnaître ou non** le CMH du soi. Les cellules pouvant reconnaître le CMH du soi poursuivent leur maturation, n'expriment plus que l'un des deux co-récepteurs (CD4 ou CD8) et deviennent des **cellules T « simples positives »**. Les cellules doubles positives qui ne peuvent reconnaître le CMH du soi échappent à la sélection positive et sont éliminées.

Immunité médiée par les cellules T

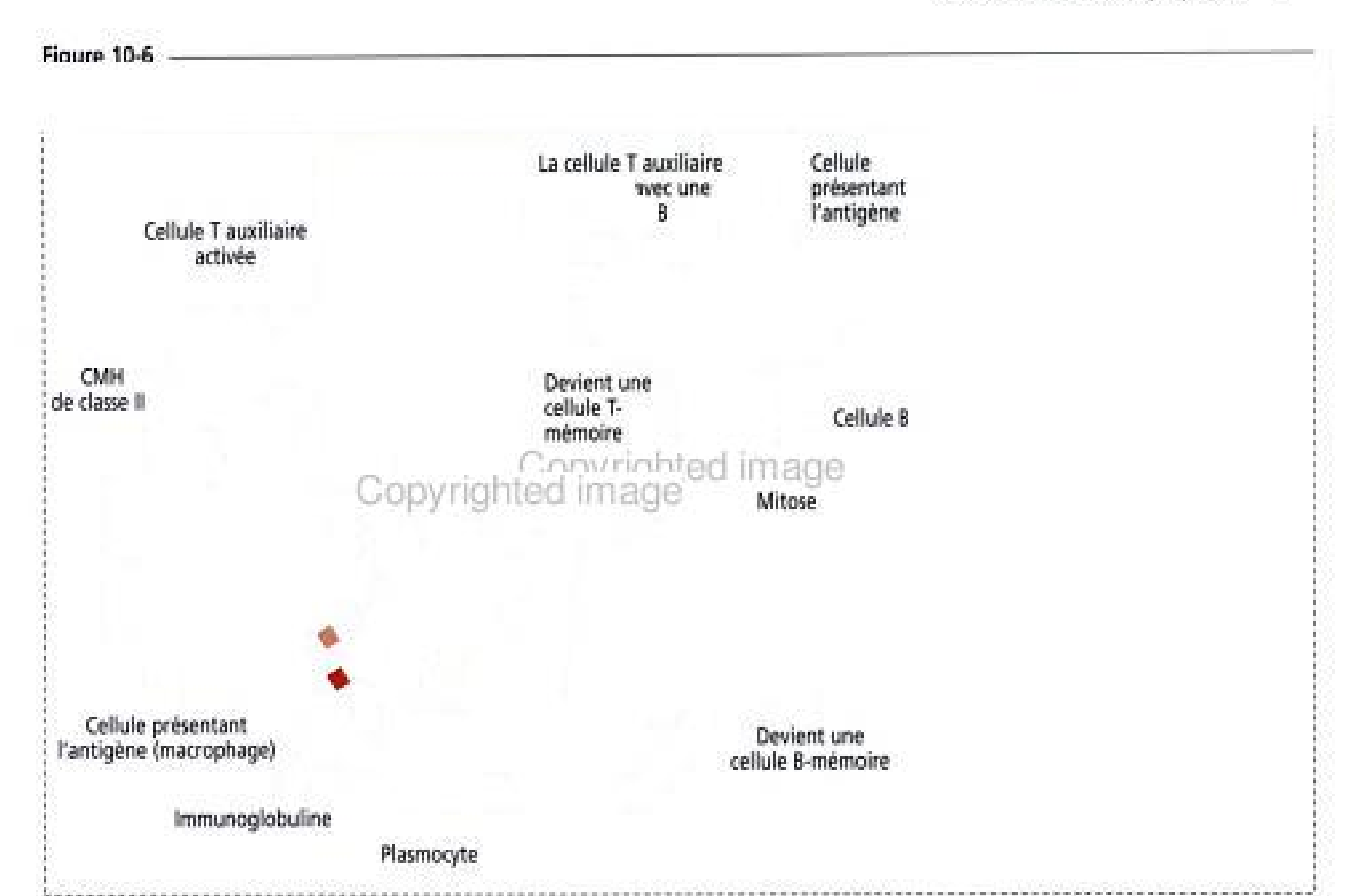
Après avoir achevé leur développement dans le thymus, les cellules T gagnent le courant sanguin et migrent vers les organes lymphoïdes périphériques à la recherche d'un antigène situé à la surface d'une **cellule présentant l'antigène.**

Les **cellules T auxiliaires** expriment à la fois le TCR et le **co-récepteur CD4**. Elles reconnaissent le **CMH de classe II** sur les cellules présentant l'antigène.

Il existe **deux sous-types distincts de cellules T auxiliaires** dérivés du même précurseur T CD4+ : les cellules TH1 et TH2 (« H » pour *helper*).

Des réponses immunitaires contrôlées par les cellules TH2 sont observées chez des patients porteurs d'**helminthes** (Gr. *helmins*, ver), **parasites intestinaux.** Les cellules TH2 produisent de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13), parmi d'autres cytokines, et déterminent la production d'IgE par les plasmocytes pour activer les réponses des mastocytes, des basophiles et des éosinophiles. L'activation de la réponse macrophagique est minime dans les réponses immunitaires contrôlées par les TH2.

Figure 10-6



En revanche, les cellules TH1 participent à la régulation des réponses immunitaires provoquées par des **agents pathogènes intracellulaires** (virus provoquant des infections, certaines bactéries ou parasites unicellulaires) avec une participation active des macrophages. Les cellules TH1 produisent de l'interféron γ qui peut inhiber l'activité des cellules TH2.

Les **cellules T cytolytiques** (CLTs) ou **tueuses** expriment à la fois le **TCR** et le **co-récepteur CD8**. Les CLTs reconnaissent le **CMH de classe I** à la surface des cellules présentant l'antigène. Nous reviendrons sur l'importance clinique des cellules T auxiliaires et cytolytiques lorsque nous parlerons de leur implication dans la pathogénie de l'infection liée au virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), dans l'allergie et dans l'immunothérapie anticancéreuse.

Comment les cellules T auxiliaires exercent-elles leur « aide » ?

Les cellules T auxiliaires sont activées lorsqu'elles reconnaissent le complexe peptide antigénique-CMH de classe II (Figure 10-6).

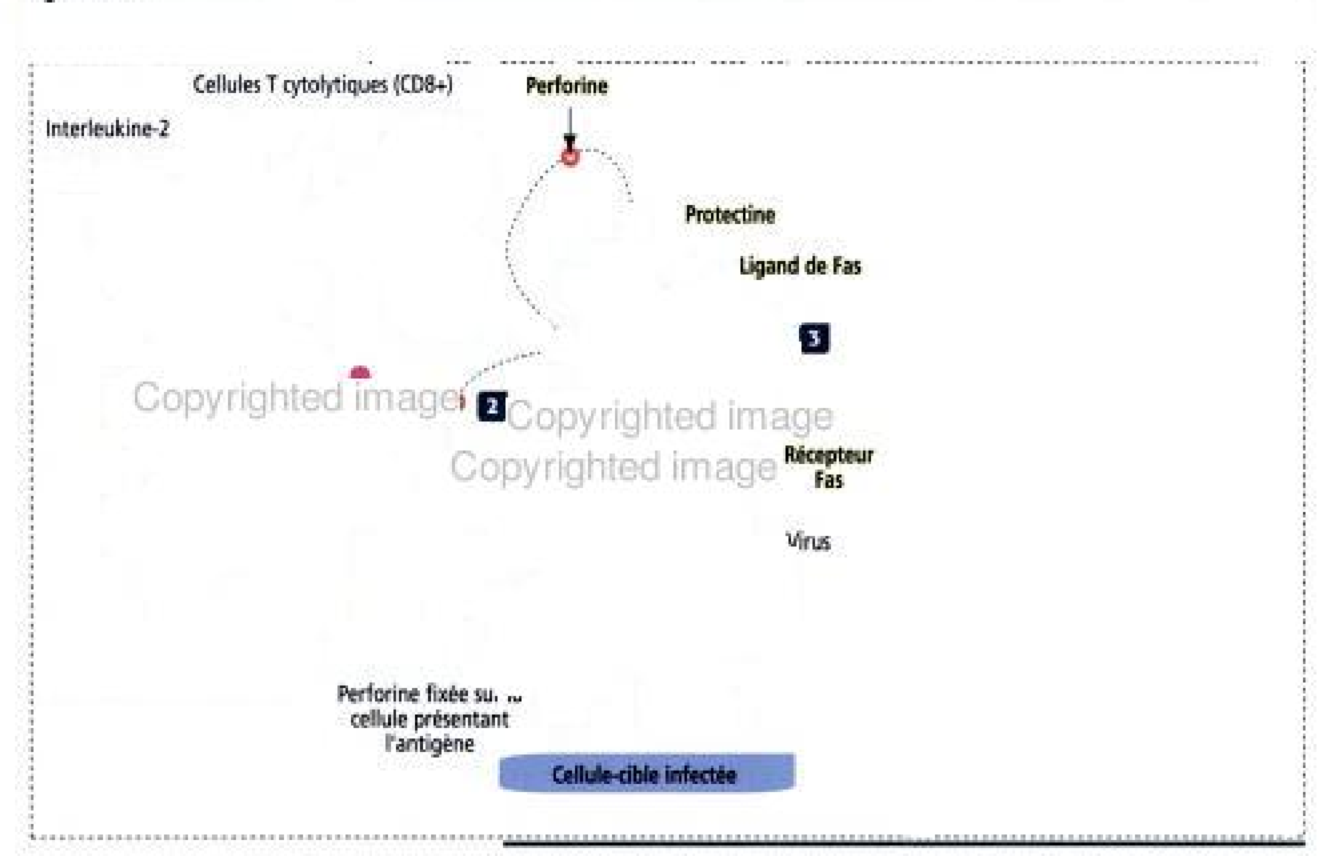
En présence de cellules contenant un peptide antigénique lié au CMH de classe II, les cellules T auxiliaires prolifèrent par mitose et sécrètent des **cytokines**, également appelées **interleukines**. Ces signaux chimiques, à leur tour, attirent des cellules B qui expriment également des molécules réceptrices de spécificité unique à leur surface (récepteur de type immunoglobuline). **Contrairement aux cellules T auxiliaires, les cellules B peuvent reconnaître des peptides antigéniques libres non liés aux molécules du CMH.**

Une fois activées par les interleukines produites par les cellules T auxiliaires ayant proliféré, les cellules B se divisent également et se différencient en **plasmocytes sécrétant des immunoglobulines**, forme soluble de leurs récepteurs. Les immunoglobulines sécrétées diffusent librement, se fixent sur les peptides antigéniques pour les neutraliser ou déclenchent leur destruction par des enzymes ou des macrophages.

Les plasmocytes ne synthétisent qu'**une seule classe d'immunoglobuline** (plusieurs milliers de molécules d'immunoglobuline par seconde ; la durée de vie d'un plasmocyte est de 10 à 20 jours). Chez l'homme, il existe cinq classes d'immunoglobulines : **IgG, IgA, IgM, IgE** et **IgD**.

Certaines cellules B et T deviennent des **cellules-mémoire**, prêtes à éliminer le même antigène s'il réapparaît dans l'organisme ultérieurement. La **réponse immunitaire**

Figure 10-7



secondaire (nouvelle rencontre avec le même antigène qui déclenche leur production) est plus rapide et de plus grande amplitude. Les cellules-mémoire recirculent pendant de nombreuses années et représentent un système de surveillance dirigé contre les antigènes étrangers.

Comment les cellules T cytolytiques exercent-elles leur rôle de tueuses ?

Une autre fonction des cellules T auxiliaires est de **sécréter des cytokines pour stimuler la production de cellules T cytolytiques** qui reconnaissent le complexe peptide antigénique-CMH de classe I à la surface des cellules présentant l'antigène.

La sous-population des CTLs initie un **processus de destruction d'une cellule-cible** (Figure 10-7) en (1) s'attachant solidement à la cellule présentant l'antigène avec l'aide d'intégrines et de molécules d'adhésion cellulaire (CAMs) présentes à la surface de la cellule-cible et (2) en provoquant des altérations de la membrane cellulaire par la libération de protéines formant des pores (appelées **perforines**). Ces pores favorisent l'entrée irrégulière de différentes substances lytiques, d'eau et de sels minéraux. Le CTL se protège lui-même grâce à une protéine membranaire, la **protectine**, qui inactive la perforine en empêchant son insertion dans la membrane du CTL.

Les CTLs peuvent également détruire des cellules-cibles par le **mécanisme Fas-ligand de Fas** observé au cours de l'**apoptose** (voir Chapitre 3, Signalisation cellulaire). Lorsque le récepteur d'un CTL reconnaît un antigène à la surface d'une cellule-cible, le ligand de Fas est induit dans le CTL. L'interaction entre le ligand de Fas et le récepteur Fas à la surface de la cellule-cible (voir Figure 10-7) déclenche la cascade apoptotique par activation de procaspases en caspases entraînant la mort de la cellule.

Différents acteurs des réponses immunitaires : cellules régulatrices et effectrices

Nous avons vu que les cellules B pouvaient se différencier en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines. Les plasmocytes sont des **cellules effectrices**. Les cellules T se différencient en **cellules régulatrices, suppressives** et **effectrices**.

10-8

Antigène tumoral

Prostaglandine E_2

Cellule

Le CD16 est un marqueur des cellules NK

Les **cellules T régulatrices** incluent les **cellules T auxiliaires** qui coopèrent avec les cellules B pour stimuler la prolifération et la différenciation des cellules B en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines, ainsi que l'activation cytolytique des cellules T tueuses.

Les **cellules T suppressives**, en agissant sur les cellules T auxiliaires pour modérer ou inhiber leurs activités, régulent également la différenciation des cellules B en plasmocytes. Nous avons vu précédemment qu'il existait deux sous-types de cellules T auxiliaires (TH1 et TH2) produisant des cytokines différentes et ayant des fonctions distinctes, comme nous le détaillerons dans le paragraphe concernant l'**allergie** (voir Figure 10-10). Les cellules TH1 produisent de l'interféron-γ tandis que les cellules TH2 produisent de l'IL-4 et de l'IL-13. L'interféron-γ, produit par les cellules TH1, stimule la différenciation des cellules TH1 mais inhibe la prolifération des cellules TH2. Par ailleurs, l'IL-4 dérivée des cellules TH2 inhibe l'activation des cellules TH1.

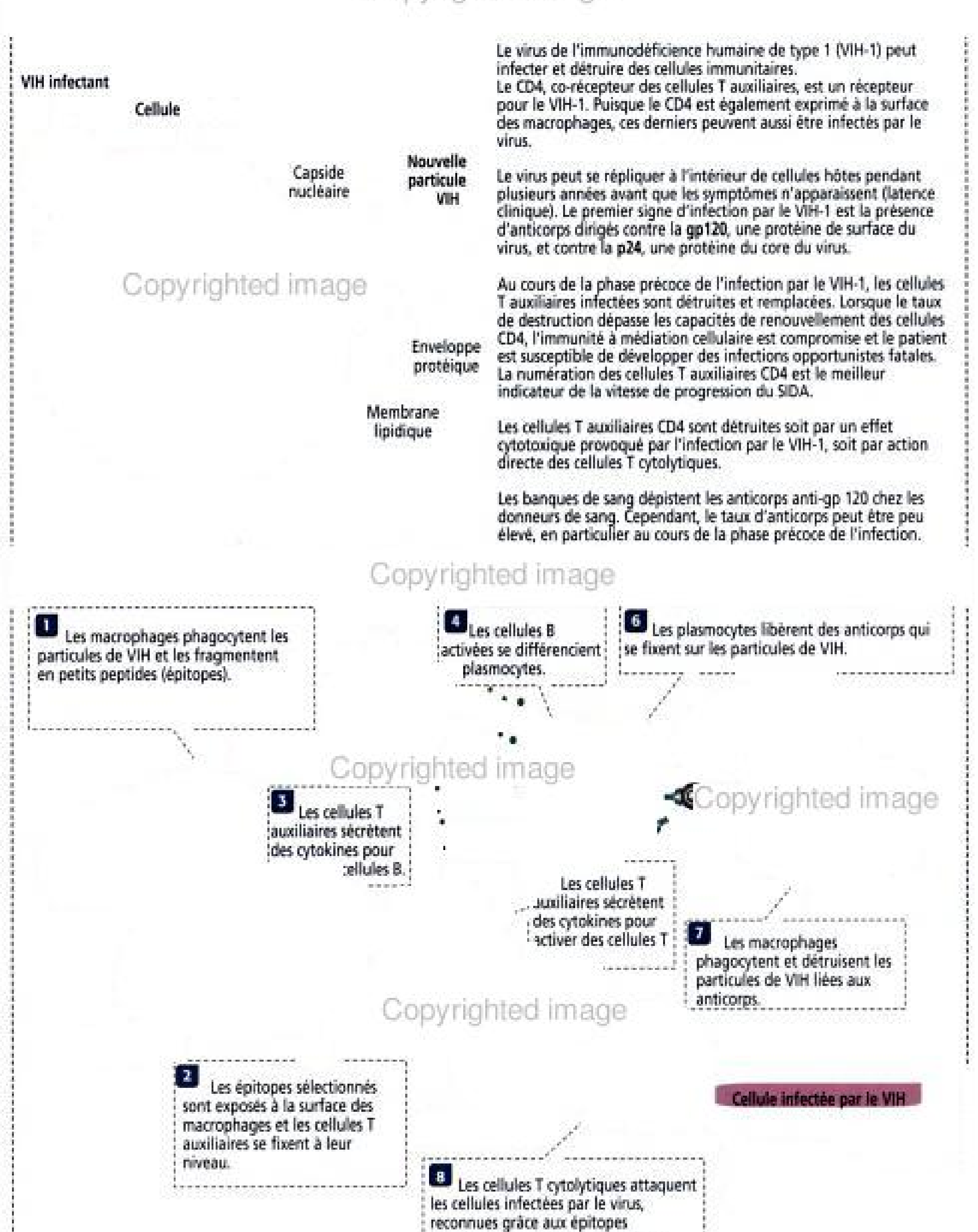
Les **cellules T effectrices** incluent les **cellules T cytolytiques** (CLTs) ou **tueuses** et les **cellules natural killer**. Les CLTs peuvent lyser les cellules qui portent des antigènes dont elles sont spécifiques. La mort cellulaire est provoquée par la libération de perforine ou de ligand de Fas dont nous avons déjà parlé.

Les cellules natural killer (Figure 10-8) détruisent des cellules mais cette activité **ne dépend pas d'une activation par un antigène**. Les cellules NK peuvent détruire des cellules-cibles recouvertes d'anticorps par un mécanisme appelé **cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps** (***antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity***, ADCC). Les cellules natural killer n'appartiennent ni aux cellules T, ni aux cellules B, et possèdent des **récepteurs de type CD16**.

Application clinique : syndrome d'immunodéficience acquise

Le **syndrome d'immunodéficience acquise** (SIDA), provoqué par le virus VIH-1, se caractérise par une immunosuppression importante associée à des infections opportu-

Figure 10.9



Le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) peut infecter et détruire des cellules immunitaires.
Le CD4, co-récepteur des cellules T auxiliaires, est un récepteur pour le VIH-1. Puisque le CD4 est également exprimé à la surface des macrophages, ces derniers peuvent aussi être infectés par le virus.

Le virus peut se répliquer à l'intérieur de cellules hôtes pendant plusieurs années avant que les symptômes n'apparaissent (latence clinique). Le premier signe d'infection par le VIH-1 est la présence d'anticorps dirigés contre la **gp120**, une protéine de surface du virus, et contre la **p24**, une protéine du core du virus.

Au cours de la phase précoce de l'infection par le VIH-1, les cellules T auxiliaires infectées sont détruites et remplacées. Lorsque le taux de destruction dépasse les capacités de renouvellement des cellules CD4, l'immunité à médiation cellulaire est compromise et le patient est susceptible de développer des infections opportunistes fatales. La numération des cellules T auxiliaires CD4 est le meilleur indicateur de la vitesse de progression du SIDA.

Les cellules T auxiliaires CD4 sont détruites soit par un effet cytotoxique provoqué par l'infection par le VIH-1, soit par action directe des cellules T cytolytiques.

Les banques de sang dépistent les anticorps anti-gp 120 chez les donneurs de sang. Cependant, le taux d'anticorps peut être peu élevé, en particulier au cours de la phase précoce de l'infection.

nistes, au développement de tumeurs malignes et à la dégénérescence du système nerveux central.

Le VIH infecte les macrophages, les cellules dendritiques et principalement les cellules T auxiliaires porteuses du CD4. Le VIH est un membre de la famille des lentivirus des rétrovirus animaux et provoque une infection cellulaire latente chronique. Il existe deux types de VIH, le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1 est responsable du SIDA. Le génome du VIH infectieux est constitué de deux brins d'ARN enfermés à l'intérieur d'un core de protéines virales et entourés par une enveloppe lipidique dérivée de la cellule infectée. L'enveloppe lipidique contient des protéines virales, la gp41 et la gp120, codées par la séquence virale *env*. La glycoprotéine gp120 possède une affinité de liaison pour le CD4 et un co-récepteur. Les particules de VIH sont présentes dans le sang, le sperme et d'autres liquides de l'organisme. La transmission se fait par contact sexuel ou à la suite d'une injection effectuée avec une aiguille contaminée.

La Figure 10-9 résume les événements cellulaires associés à l'infection par le VIH. Un événement important du mécanisme de cette infection est la destruction des cellules T auxiliaires CD4+ responsables de l'initiation des réponses immunitaires visant à l'élimination du virus. Il faut remarquer que les **cellules T cytolytiques** (qui s'attachent sur les cellules infectées par le virus) et les **cellules B** (qui donnent naissance aux plasmocytes producteurs d'anticorps) représentent une réponse adaptative à l'infection par le VIH. Les anticorps dirigés contre les antigènes du virus sont détectés dans le sérum 6 à 9 semaines après la contamination.

Application clinique : l'allergie

L'**allergie** fait intervenir des réponses immunitaires caractérisées par la participation d'**IgE** fixées sur un récepteur spécial, appelé **FcεRI**. Lorsqu'un antigène ou **allergène** se fixe sur deux molécules d'IgE adjacentes, il induit l'agrégation des molécules d'IgE et des récepteurs FcεRI associés. Cet événement déclenche une cascade de signalisation qui aboutit à la libération de médiateurs et de cytokines (Figure 10-10).

Il faut remarquer que les deux sous-types de cellules T auxiliaires, TH1 et TH2, déclenchent des réponses distinctes lorsqu'elles sont activées par des antigènes spécifiques.

Le système du complément

La principale fonction du système du complément est de permettre la destruction d'agents pathogènes par les phagocytes (macrophages et neutrophiles), selon un mécanisme appelé **opsonisation** (Figure 10-11).

Le système du complément est constitué d'environ 20 protéines plasmatiques, essentiellement synthétisées dans le foie, qui « complètent » ou amplifient l'effet des anticorps. Plusieurs composants de ce système sont des **proenzymes** converties en enzymes actives.

La molécule clef de la cascade du complément est **C1**, comprenant un hexamère appelé **C1q**, possédant une affinité de liaison pour la **région** Fc d'une immunoglobuline, associé à deux autres molécules, **C1r** et **C1s**.

Lorsque les domaines globulaires de C1q s'attachent aux régions Fc d'immunoglobulines déjà fixées à la surface d'un agent pathogène, C1r est activé et convertit C1s en une sérine-protéase. **L'activation de C1s marque l'initiation de l'activation de la cascade du complément**.

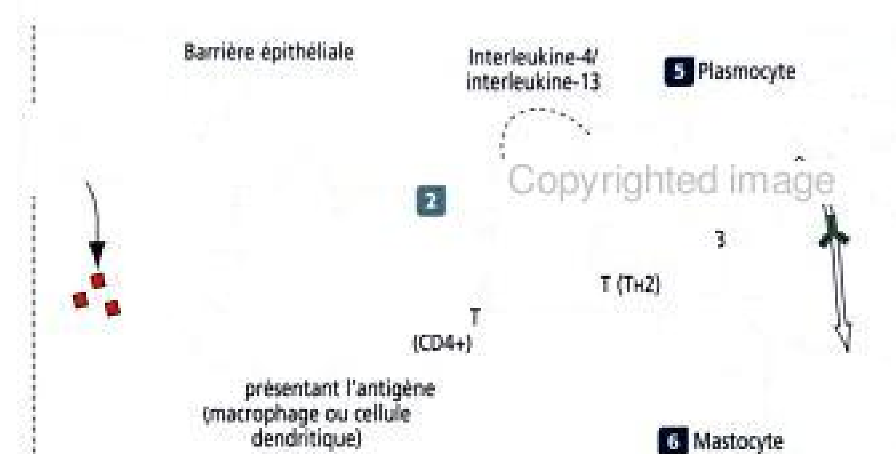
La seconde étape est le clivage de la protéine du complément **C4** par C1s, en deux fragments : (1) le petit fragment C4a est éliminé ; (2) le gros fragment C4b se fixe à la surface de l'agent pathogène.

La troisième étape survient lorsque la protéine du complément **C2** est clivée par C1s en C2a (éliminé) et C2b. C2b se fixe sur C4b déjà lié à la surface de l'agent pathogène, formant le **complexe C4b-2b** également appelé **C3-convertase**.

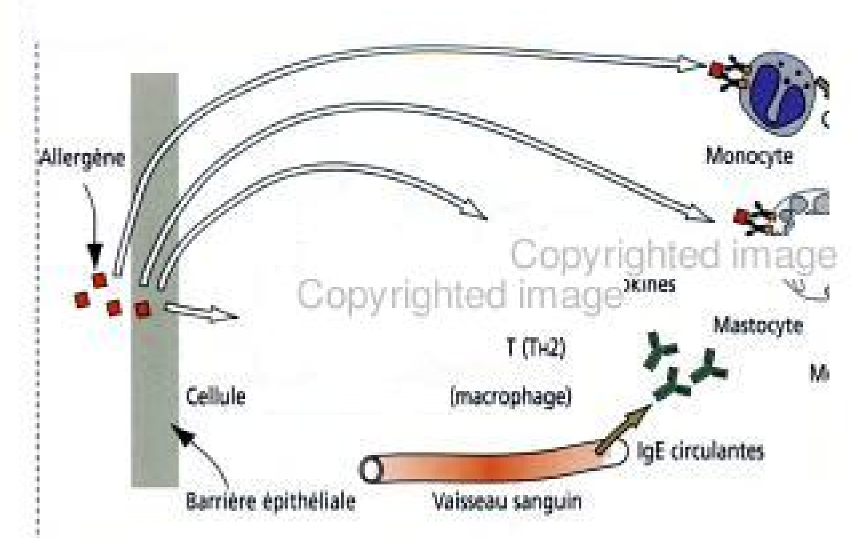
La quatrième étape prend place lorsque la protéine du complément **C3** est clivée par la C3-convertase en C3a (éliminé) et C3b. C3b se fixe à la C3-convertase. Le **complexe C4b-2b-3b**, désormais appelé **C5 convertase**, clive la protéine du complément C5 en C5a (éliminé) et C5b. C5b se fixe sur la C5 convertase et l'**opsonisation** de l'agent pathogène est complète.

La dernière étape est la fixation de l'agent pathogène sur des récepteurs du complément situés à la surface des phagocytes. Des protéines du complément supplémentaires C6, C7, C8 et C9, peuvent se fixer sur la surface de certains agents pathogènes pour initier directement le processus de lyse.

Figure 10-10

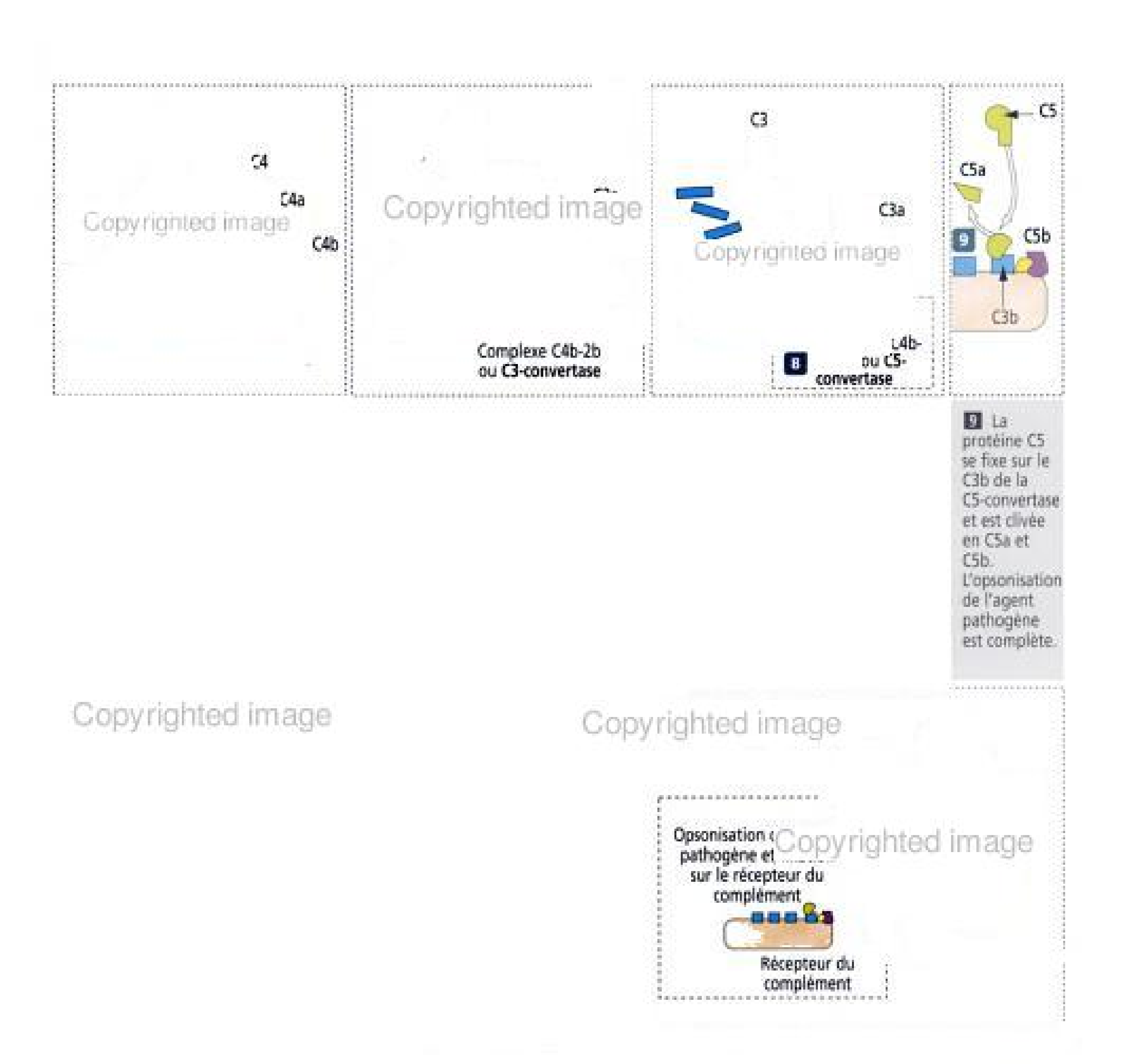


Les allergènes provoquent l'allergie, une réponse immunitaire dans laquelle les anticorps de type IgE jouent un rôle essentiel.
1 Cette réponse se développe lorsqu'un allergène franchit une barrière protectrice (comme un épithélium).
2 L'allergène est présenté à une cellule T auxiliaire par une cellule présentant l'antigène.
3 Selon la nature de l'allergène, un sous-type de cellules T auxiliaires (TH1 ou TH2) est recruté pour stimuler la production d'IgE. Les helminthes parasites intestinaux font intervenir les cellules TH2.
4 Les cellules TH2 produisent de l'interleukine-4, de l'interleukine-13 et d'autres cytokines pour induire la prolifération des cellules B et le développement d'autres cellules effectrices (mastocytes, basophiles et éosinophiles).
5 Les cellules B se différencient en plasmocytes producteurs d'IgE.
6 Les IgE se fixent sur le récepteur FcεRI de mastocytes (cellules ayant migré du tissu conjonctif).
7 **8** **9** Les monocytes, les basophiles et les éosinophiles (du sang circulant) expriment également des récepteurs FcεRI et fixent les IgE.
Les cellules TH1 (non représentées) produisent de l'interféron γ en réponse à une infection virale.



Lors d'une exposition ultérieure au même allergène, survenant après la phase de sensibilisation, on retrouve des cellules présentant l'antigène, des cellules TH2 et des monocytes exprimant des récepteurs FcεRI à leur surface. Les IgE peuvent se fixer sans délai sur les récepteurs FcεRI qui s'agrègent et déclenchent des réponses de signalisation cellulaire.
L'agrégation des récepteurs provoque trois types de réactions :
1 Une **réaction aiguë** (anaphylaxie, réponse asthmatique aiguë) en **quelques secondes à quelques minutes**, déclenchée par les médiateurs libérés par les mastocytes et les basophiles.
2 Une **réaction tardive** (apparaissant **2 à 6 heures** après l'exposition à l'allergène) attire des éosinophiles, des basophiles et des cellules TH2 sur le site.
3 Une **réaction chronique** peut se développer en **quelques jours à quelques semaines** et déterminer des altérations de la structure et de la fonction du tissu affecté (par exemple, des troubles respiratoires dans l'asthme) provoquées par des cytokines, des médiateurs et des agents inflammatoires variés.
L'emploi de corticoïdes est nécessaire pour supprimer l'inflammation déterminée par les réactions chroniques.

Figure 10-11



Le système du complément joue un rôle essentiel en permettant aux phagocytes de reconnaître un agent pathogène et représente un puissant mécanisme de défense contre les bactéries extracellulaires. Il faut remarquer que l'étape précédant le déroulement de la cascade du complément est la fixation d'une immunoglobuline à la surface de l'agent pathogène. Si cette étape n'a pas lieu, le domaine globulaire de C1q ne peut se fixer sur la région Fc de l'immunoglobuline ni générer les composants actifs de la cascade du complément.

Organes lymphoïdes
Ganglions lymphatiques

Le rôle des ganglions lymphatiques est de filtrer la lymphe, de produire et de maintenir le stock de cellules B et d'héberger des cellules T. Les cellules T auxiliaires se localisent préférentiellement dans la **partie profonde du cortex** (encore appelé **paracortex** ou **cortex interne**) des ganglions lymphatiques (Figure 10-12).

Structure d'un ganglion lymphatique

Un ganglion lymphatique est entouré d'une capsule et possède un parenchyme divisé en deux parties, le **cortex** et la **médullaire**.

La **capsule** est constituée d'un tissu conjonctif dense irrégulier entouré par du tissu adipeux. Sur la face convexe du ganglion, la capsule est perforée par de nombreux **vaisseaux lymphatiques afférents**. Ces derniers possèdent des **valves** empêchant le reflux de la lymphe qui pénètre dans le ganglion.

Le **cortex** est formé de deux zones : le **cortex externe** et le **cortex interne**. Le cortex externe contient des **follicules lymphoïdes riches en cellules B** et des **sinus lymphatiques**. La partie profonde du cortex héberge des **cellules T auxiliaires** CD4+ et possède des **veinules à endothélium haut**.

Un **follicule lymphoïde** (Figure 10-13) est constitué d'un **centre germinatif** contenant essentiellement des cellules B en prolifération ou **lymphoblastes**, des **cellules folliculaires dendritiques (FDCs)**, des **macrophages** et des **cellules réticulaires** de soutien produisant des fibres de réticuline ou collagène de type III.

Les centres germinatifs se développent en réponse à une stimulation antigénique. Un **follicule lymphoïde primaire** est dépourvu de centre germinatif. Un **follicule lymphoïde secondaire** possède un centre germinatif.

Les **FDCs** sont des cellules ramifiées (d'où leur appellation « **dendritiques** ») formant un réseau à l'intérieur du follicule lymphoïde. Nous avons déjà précisé que les FDCs ne dérivent pas d'un précurseur cellulaire médullaire. La plupart des cellules dendritiques non folliculaires dérivent d'un progéniteur présent dans la moelle osseuse. Les FDCs s'observent en périphérie des centres germinatifs, au contact des cellules B matures. Les FDCs captent à leur surface les antigènes liés aux immunoglobulines ou aux protéines du complément pour les présenter aux cellules B. **L'interaction entre les cellules B matures et les FDCs** (exposant un antigène sur lequel vient se fixer une **immunoglobuline de surface de haute affinité**) **préserve la cellule B de l'apoptose. Seules les cellules B exprimant des immunoglobulines de surface de faible affinité sont destinées à l'apoptose.**

Les **macrophages** phagocytent les cellules B apoptotiques détruites à cause de leur contenu en immunoglobulines de surface de faible affinité.

Les **sinus lymphatiques** sont des espaces bordés par des cellules endothéliales situés sous la capsule (**sinus sous-capsulaire**) et le long des travées de tissu conjonctif naissant de la capsule et pénétrant dans le cortex (**sinus paratrabéculaires**). La lymphe pénétrant dans le sinus paratrabéculaire, par l'intermédiaire du sinus sous-capsulaire, s'écoule dans le sinus médullaire et quitte le ganglion par un unique vaisseau lymphatique efférent. La lymphe du sinus sous-capsulaire peut court-circuiter les sinus paratrabéculaires et médullaires et gagner directement le vaisseau lymphatique efférent.

Le **cortex interne** ou **profond** est une zone paracorticale dans laquelle on trouve principalement des cellules T auxiliaires CD4+ interagissant avec des cellules B pour induire leur prolifération et leur différenciation lorsqu'elles sont exposées à un antigène spécifique (réponse immunitaire adaptative).

Les **veinules à endothélium haut (VEHs**, voir Figure 10-12) sont les voies d'entrée de la plupart des cellules B et T dans le ganglion lymphatique (par le mécanisme du *homing* des lymphocytes). Les VEHs sont des veinules spécialisées présentes dans plusieurs types de tissu lymphatique comme les **plaques de Peyer** de l'intestin grêle et le **cortex thymique**.

La médullaire est entourée par le cortex, excepté au niveau du **hile** (voir Figure 10-12). Le hile représente la face concave du ganglion lymphatique au niveau de laquelle le **vaisseau lymphatique efférent** et une **veine** unique quittent le ganglion, tandis qu'une **artère** y pénètre.

La médullaire contient deux composants essentiels :

1. Les **sinusoïdes médullaires**, espaces bordés de cellules endothéliales, entourés de cellules réticulaires et de macrophages.

10-12

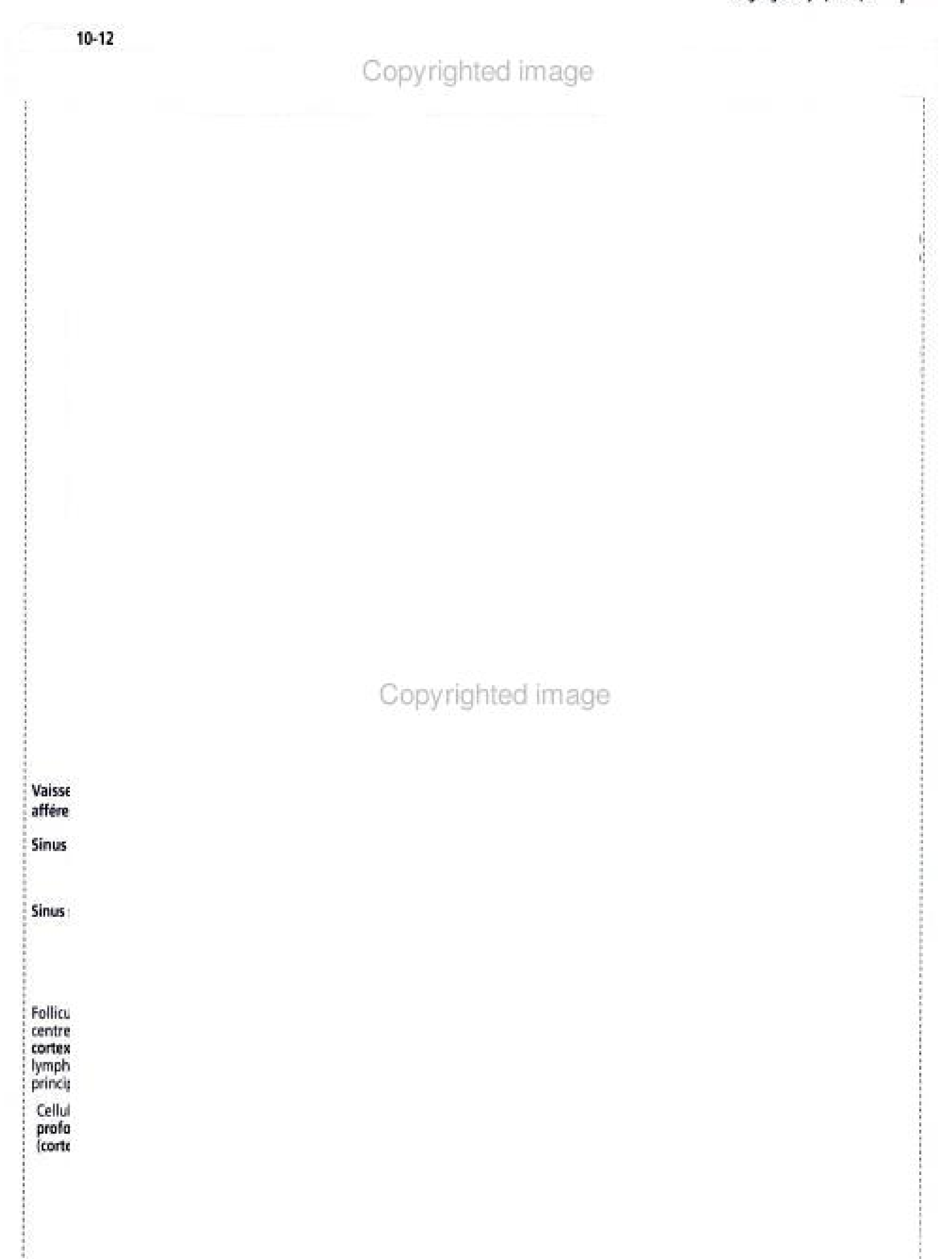
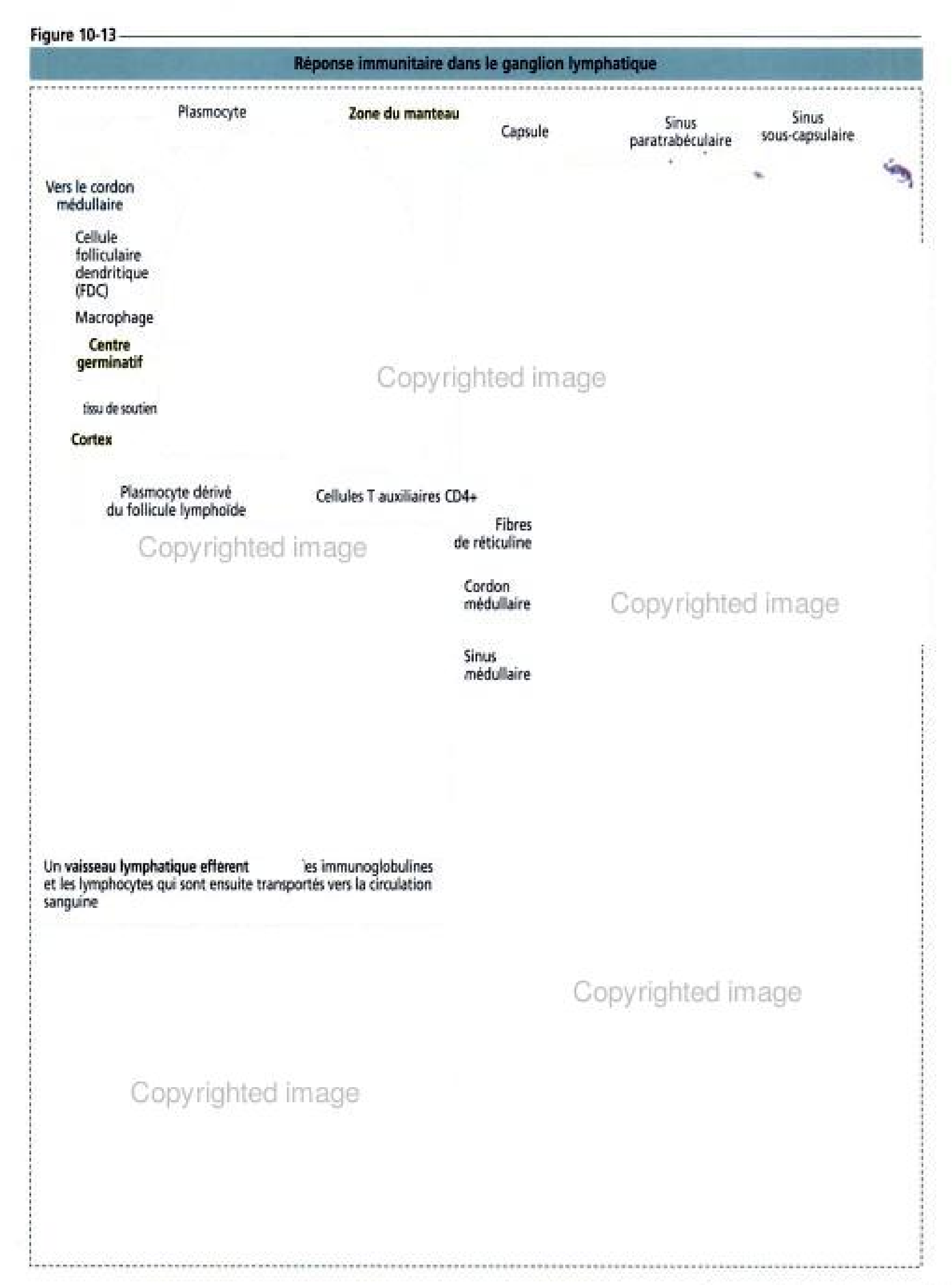

Copyrighted image
Copyrighted image
Vaisse
affére
Sinus
Sinus
Follicu
centre
cortex
lymph
princi
Cellul
profo
(corte

Figure 10-13


Réponse immunitaire dans le ganglion lymphatique
Plasmocyte
Zone du manteau
Capsule
Sinus paratrabéculaire
Sinus sous-capsulaire
Vers le cordon médullaire
Cellule folliculaire dendritique (FDC)
Macrophage
Centre germinatif
tissu de soutien
Cortex
Plasmocyte dérivé du follicule lymphoïde
Cellules T auxiliaires CD4+
Fibres de réticuline
Cordon médullaire
Sinus médullaire
Un vaisseau lymphatique efférent les immunoglobulines et les lymphocytes qui sont ensuite transportés vers la circulation sanguine
Copyrighted image
Copyrighted image
Copyrighted image
Copyrighted image
Copyrighted image

2. Des **cordons médullaires** contenant des cellules B, des macrophages et des **plasmocytes**. Les cellules B activées, comme les plasmocytes, migrent du cortex vers les sinus médullaires. Il s'agit là d'une localisation stratégique car les plasmocytes peuvent ainsi sécréter leurs immunoglobulines directement dans les sinus médullaires, sans quitter le ganglion.

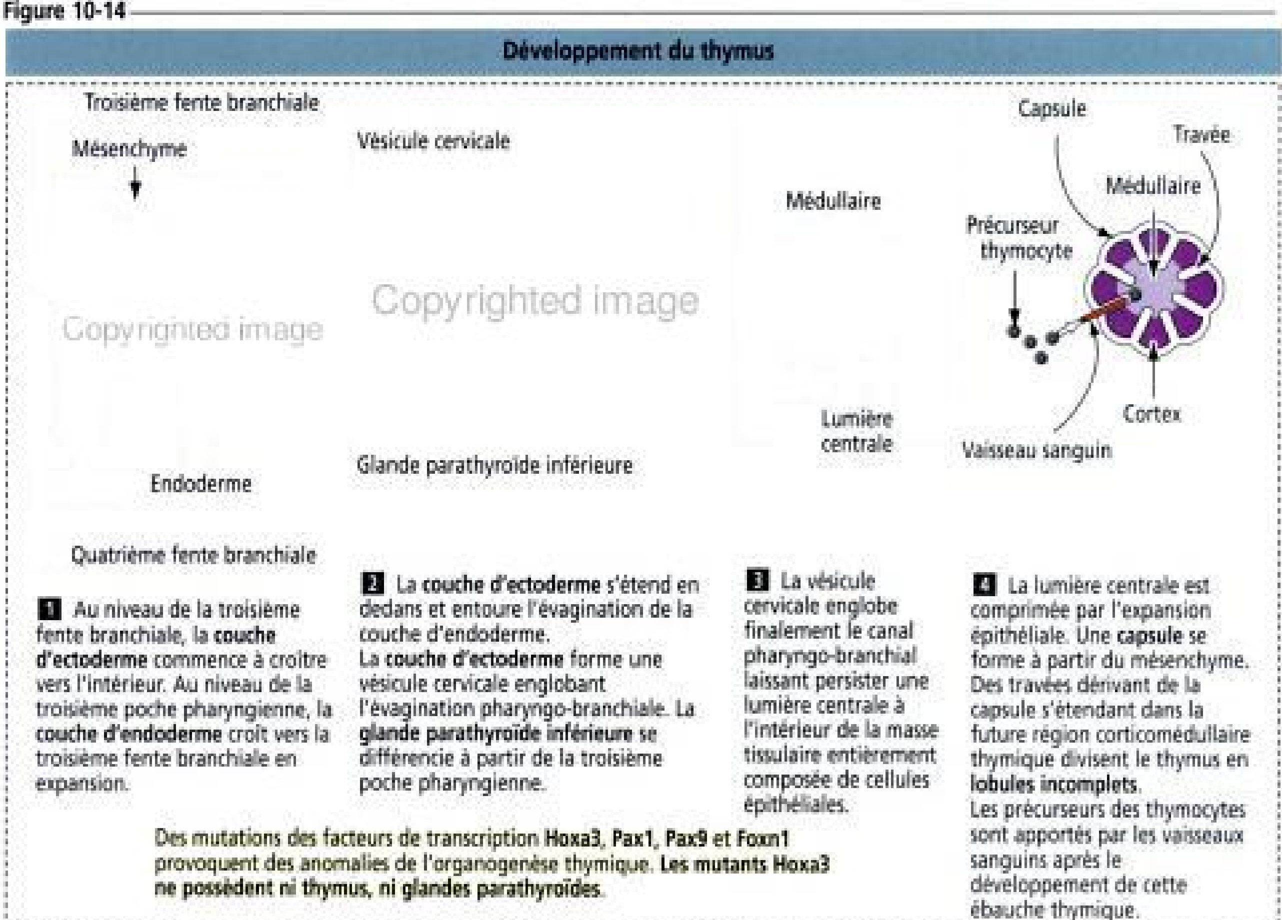
Application clinique : distribution stratégique des cellules B et T dans le cortex

Les ganglions lymphatiques représentent un site de défense contre les micro-organismes apportés par la lymphe (bactéries, virus, parasites) pénétrant dans le ganglion par les vaisseaux lymphatiques afférents. Ce mécanisme de défense repose sur l'interaction étroite entre les cellules B du follicule lymphoïde et les cellules T auxiliaires CD4+ du cortex interne ou profond du ganglion, et il obéit aux principes de base de la réponse immunitaire illustrés à la Figure 10-6. La ségrégation des cellules B et T apparaît dictée par les cytokines responsables du recrutement et de la distribution anatomique de ces deux populations cellulaires dans le cortex du ganglion lymphatique.

Dans le Chapitre 12, Système cardiovasculaire, nous remarquons que le fluide interstitiel, représentant un filtrat de plasma, est transporté par des sacs « borgnes » correspondant à des capillaires lymphatiques. Ce fluide interstitiel — pénétrant dans les capillaires lymphatiques sous forme de **lymphe** — circule dans les vaisseaux lymphatiques les plus volumineux devenant les vaisseaux afférents des ganglions lymphatiques régionaux. Les ganglions lymphatiques sont reliés en série par les vaisseaux lymphatiques de telle sorte que **le vaisseau lymphatique efférent d'un ganglion lymphatique devient le vaisseau lymphatique afférent du ganglion voisin de la chaîne.**

Les antigènes solubles ou particulaires drainés par le fluide interstitiel, comme les cellules dendritiques transportant les antigènes au niveau de la peau (cellules de Langerhans ; voir Chapitre 11, Téguments), pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques et sont transportés jusqu'aux ganglions lymphatiques. Les cellules dendritiques transportant les antigènes pénètrent dans le cortex interne riche en cellules T auxiliaires

Figure 10-14



CD4+. Les antigènes solubles et particulaires sont détectés dans la lymphe qui s'infiltre dans le ganglion par les cellules dendritiques et les macrophages résidents.

Les macrophages phagocytent préférentiellement les antigènes particulaires et opsonisés. Les cellules B du follicule lymphoïde peuvent reconnaître les antigènes solubles. On retiendra que le ganglion lymphatique est programmé pour retenir les antigènes apportés par la lymphe qui peuvent être transformés par les cellules B, les cellules dendritiques ou les macrophages avant d'être reconnus par les cellules T auxiliaires. Comme nous le verrons plus loin, un mécanisme similaire de capture des antigènes se produit dans la pulpe blanche de la rate, les antigènes étant alors apportés par le sang et non la lymphe.

Lorsqu'une réaction immunitaire aiguë se développe en réponse à des bactéries drainées localement (par exemple dans les infections dentaires ou amygdaliennes), les ganglions lymphatiques locaux grossissent et deviennent douloureux du fait de la distension de leur capsule par la prolifération cellulaire et l'œdème. Cette situation est appelée **adénite** ou **lymphadénite aiguë**.

Thymus

Développement du thymus

Un bref rappel du développement du thymus facilitera la compréhension de la structure et de la fonction de cet organe lymphoïde. Par rapport aux ganglions lymphatiques et à

Figure 10-16

la rate, le thymus présente une différence significative car **son tissu de soutien est constitué de cellules épithéliales.** Le tissu de soutien des ganglions lymphatiques et de la rate contient des cellules réticulaires et des fibres de réticuline mais pas de cellules épithéliales.

Les cellules épithéliales thymiques ont une double origine (Figure 10-14) : les **cellules épithéliales corticales** dérivent de la **troisième fente branchiale ectodermique.**

Figure 10-17

(2) Les **cellules épithéliales médullaires** dérivent de la **troisième poche pharyngienne endodermique**. Le **mésenchyme** de l'arc pharyngien donne naissance à la capsule, aux travées et aux vaisseaux du thymus.

Les couches ectodermique et endodermique forment l'**ébauche épithéliale thymique** qui attire des **précurseurs des thymocytes**, des **cellules dendritiques** et des **macrophages provenant de la moelle osseuse** nécessaires à un fonctionnement normal du thymus.

Le **syndrome de Di George** est une **maladie héréditaire immunodépressive** dans laquelle les cellules épithéliales corticales ne parviennent pas à se développer et où le thymus est rudimentaire. Lorsque les cellules épithéliales ne réussissent pas à organiser le thymus, les précurseurs cellulaires T dérivant de la moelle osseuse ne peuvent se différencier. Les cellules épithéliales corticales expriment à leur surface des molécules du CMH de classe I et II, indispensables à la sélection clonale des cellules T. Dans le syndrome de Di George, leur absence affecte la production de cellules T fonctionnelles. Le développement des cellules B n'est pas perturbé dans ce syndrome. La **souris *nude* (sans thymus)** — une lignée murine dépourvue de l'expression d'un facteur de transcription nécessaire à la différenciation de certaines cellules de l'épiderme impliquées dans le développement normal du thymus et des **follicules pileux** — est l'équivalent du syndrome de Di George. Ce syndrome et la souris nude démontrent le rôle du thymus dans l'immunité à médiation cellulaire et sa pathologie.

Au cours de la **vie fœtale**, le thymus contient des lymphocytes provenant du foie. Les progéniteurs cellulaires T formés dans la moelle osseuse au cours de l'hématopoïèse pénètrent dans le thymus sous forme de **thymocytes immatures** et subissent une maturation pour devenir des cellules T immunocompétentes (principalement **CD4+** ou **CD8+**) qui sont ensuite transportées par le sang dans les ganglions lymphatiques, la rate et les autres tissus lymphoïdes (voir Figure 10-16).

Chez l'homme, le thymus est complètement développé avant la naissance. La production de cellules T est importante jusqu'à la puberté. Après la puberté, le thymus commence à involuer et la production de cellules T décroît chez l'adulte. La lignée cellulaire T est bien établie et l'immunité est garantie sans que la production de nouvelles cellules T ne soit nécessaire.

Structure du thymus

Le thymus est constitué de **deux lobes** subdivisés en **lobules incomplets**, comportant chacun un **cortex externe** et une **médullaire centrale** (Figure 10-15). Une **capsule** de tissu conjonctif comportant de petites artérioles entoure les lobules. La capsule envoie des **septa** ou **travées** vers l'intérieur de l'organe. Des vaisseaux sanguins (**artérioles** et **veinules trabéculaires**) cheminent dans les travées et progressent jusqu'au tissu de soutien du thymus.

Le cortex contient des **cellules épithéliales** (d'origine **ectodermique**) pourvues de granules sécrétoires contenant des facteurs thymiques. Les cellules épithéliales, unies entre elles par des **desmosomes**, entourent des capillaires. On trouve une **double lame basale** dans l'espace situé entre les cellules épithéliales et les capillaires. L'une des lames basales est produite par les cellules épithéliales. L'autre lame basale provient des cellules endothéliales. On peut également trouver des macrophages à proximité (Figure 10-17).

Les cellules épithéliales corticales, les lames basales et les cellules endothéliales forment la **barrière fonctionnelle sang-thymus** (voir Figure 10-17). Les macrophages voisins des capillaires permettent d'éviter que les antigènes s'échappant du sang vers le thymus ne réagissent avec les cellules T en développement dans le cortex, prévenant ainsi le risque d'une réaction auto-immune.

La plus grande partie du développement cellulaire T se déroule dans le cortex. Dans la région externe du cortex proche de la capsule, les thymocytes doubles négatifs prolifèrent et commencent le processus de réarrangement génique aboutissant à l'expression du pré-TCR ainsi que des co-récepteurs CD4 et CD8 (Figure 10-16).

Dans la profondeur du cortex, les thymocytes en cours de maturation sont doubles positifs (CD4+ et CD8+) et deviennent réceptifs aux complexes peptide-CMH. Le processus de **sélection positive** des cellules T peut alors commencer en présence des cellules épithéliales corticales exprimant à la fois à leur surface les molécules de classe I et de classe II (voir Figure 10-16). Comme vous vous en souvenez, les molécules du CMH de classe II sont nécessaires au développement des cellules T CD4+ ; les molécules du CMH de classe I sont nécessaires au développement des cellules T CD8+.

Comme nous l'avons vu, les cellules T qui reconnaissent les molécules du CMH du soi mais pas les antigènes du soi sont autorisées à poursuivre leur maturation par sélection positive. Les cellules T incapables de reconnaître les molécules du CMH ne sont pas sélectionnées et sont éliminées par **mort cellulaire programmée**, ou **apoptose** (voir Chapitre 3, Signalisation cellulaire).

Les cellules T qui reconnaissent à la fois les molécules du CMH du soi et les antigènes du soi (cellules réactives au soi) sont éliminées par **sélection négative**, une tâche effectuée par les cellules dendritiques et les macrophages au niveau de la jonction corticomédullaire. Environ 95 % des thymocytes meurent à l'intérieur du cortex thymique avant toute maturation. Les thymocytes fonctionnels ayant survécu au processus de sélection peuvent sortir vers la circulation périphérique à travers les veinules post-capillaires (Figure 10-17).

La **médullaire** d'un lobule est en continuité avec celle du lobule adjacent. La médullaire contient **quelques cellules T complètement matures** (simples positives) ayant migré du cortex. Les cellules T matures pénètrent dans les veinules post-capillaires de la jonction corticomédullaire pour sortir du thymus et gagner les organes lymphoïdes périphériques. Des **cellules épithéliales d'origine endodermique** peuplent la médullaire, beaucoup d'entre elles formant les **corpuscules de Hassall.** Les corpuscules de Hassall sont des zones où les cellules épithéliales vieillies s'accumulent et forment des couches en pelures d'oignon de cellules dégénérées (voir Figure 10-16).

Vous remarquerez qu'**il n'y a pas de barrière sang-thymus dans la médullaire** et que **l'on ne trouve des corpuscules de Hassall que dans la médullaire.**

Rate

La rate est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux de l'organisme. Elle **ne comprend ni cortex, ni médullaire.**

Au lieu de cela, la rate possède deux constituants principaux dont les fonctions diffèrent (Figure 10-18) : la **pulpe rouge** et la **pulpe blanche.**

La pulpe rouge est un filtre du sang qui élimine de la circulation les globules rouges vieillis et altérés ainsi que les micro-organismes. C'est également un **lieu de stockage de globules rouges.** Les bactéries peuvent être reconnues par les macrophages de la pulpe rouge et éliminées directement ou après avoir été recouvertes de protéines du complément (produites par le foie) et d'immunoglobulines (produites dans la pulpe blanche). L'élimination des bactéries et des virus, recouverts de complément et d'immunoglobulines, par les macrophages est très rapide et prévient les infections du rein, des méninges et du poumon.

La **pulpe blanche est le composant immunitaire de la rate.** Les cellules qui la constituent sont analogues à celles du ganglion lymphatique, hormis le fait que les antigènes pénètrent dans la rate par l'intermédiaire du sang plutôt que de la lymphe.

Vascularisation de la rate

Un bref rappel sur la vascularisation de la rate, similaire à celle de nombreux organes dont l'irrigation sanguine est bien développée comme les reins et les poumons, permet de mieux appréhender la structure et la fonction de cet organe.

La rate est entourée d'une **capsule** constituée d'un tissu conjonctif dense, irrégulier, comportant des fibres élastiques et musculaires lisses (dont la proportion varie selon les espèces).

Les vaisseaux sanguins (**artères** et **veines trabéculaires**) et les nerfs, qui arrivent dans la pulpe rouge splénique ou en repartent, cheminent dans des **travées** émanant de la capsule (Figure 10-19).

L'**artère splénique** qui pénètre au niveau du hile donne naissance aux **artères trabéculaires** qui se répartissent dans la pulpe splénique le long des travées de tissu conjonctif. Lorsqu'une artère quitte la travée, elle s'entoure d'une gaine de cellules T formant un **manchon lymphoïde périartériolaire** (MLPA) et pénètre dans un nodule lymphoïde (**pulpe blanche**). Ce vaisseau sanguin est appelé **artère centrale** (ou **artériole folliculaire** du fait de l'organisation nodulaire ou folliculaire de la pulpe blanche).

L'**artère centrale** quitte la pulpe blanche et devient une **artère pénicillée.** Les artères pénicillées se terminent dans des **capillaires entourés d'une gaine de macrophages** (**capillaires à housses**).

Ces capillaires terminaux se drainent directement dans les **sinusoïdes spléniques** (**circulation fermée**) ou se terminent dans des vaisseaux dont l'extrémité s'ouvre dans la **pulpe rouge** (**circulation ouverte**). Les sinusoïdes spléniques se drainent, par l'intermédiaire des veines pulpaires, dans les veines trabéculaires puis la veine splénique.

Pulpe blanche

Ce composant splénique est un équivalent du tissu lymphoïde nodulaire des ganglions lymphatiques, hormis le fait qu'il contient une **artère centrale** (également appelée **artériole** centrale).

La pulpe blanche inclue (voir Figure 10-19) : (1) l'**artère ou artériole centrale**, entourée d'une gaine de cellules T (MLPA) et (2) les **nodules lymphoïdes** constitués de cellules B.

Figure 10-18

Capsule

Couronne

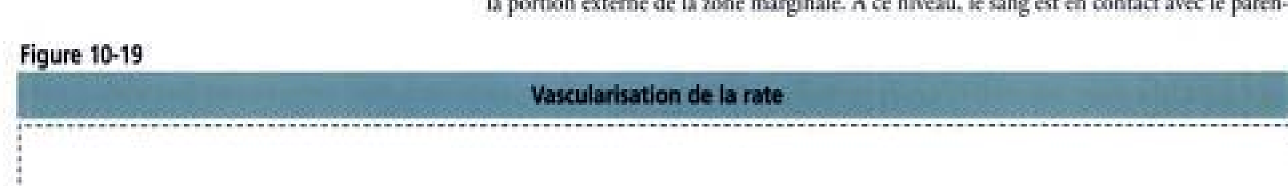
Centre germinatif

Artériole centrale entourée de cellules T (MLPA)

La pulpe blanche contient également des cellules présentant l'antigène et des macrophages.

Entre la pulpe rouge et la pulpe blanche, on trouve la **zone du sinus marginal** qui reçoit des **artères radiales** provenant de l'artère ou artériole centrale (voir Figures 10-19 et 10-20). Cette zone du sinus marginal se draine dans de **petits sinusoïdes** situés dans la portion externe de la zone marginale. À ce niveau, le sang est en contact avec le paren-

Figure 10-19



Vascularisation de la rate

chyme splénique qui contient des macrophages et des cellules présentant l'antigène, et les cellules B et T pénètrent dans la rate avant de se répartir dans leur siège splénique spécifique.

Pulpe rouge

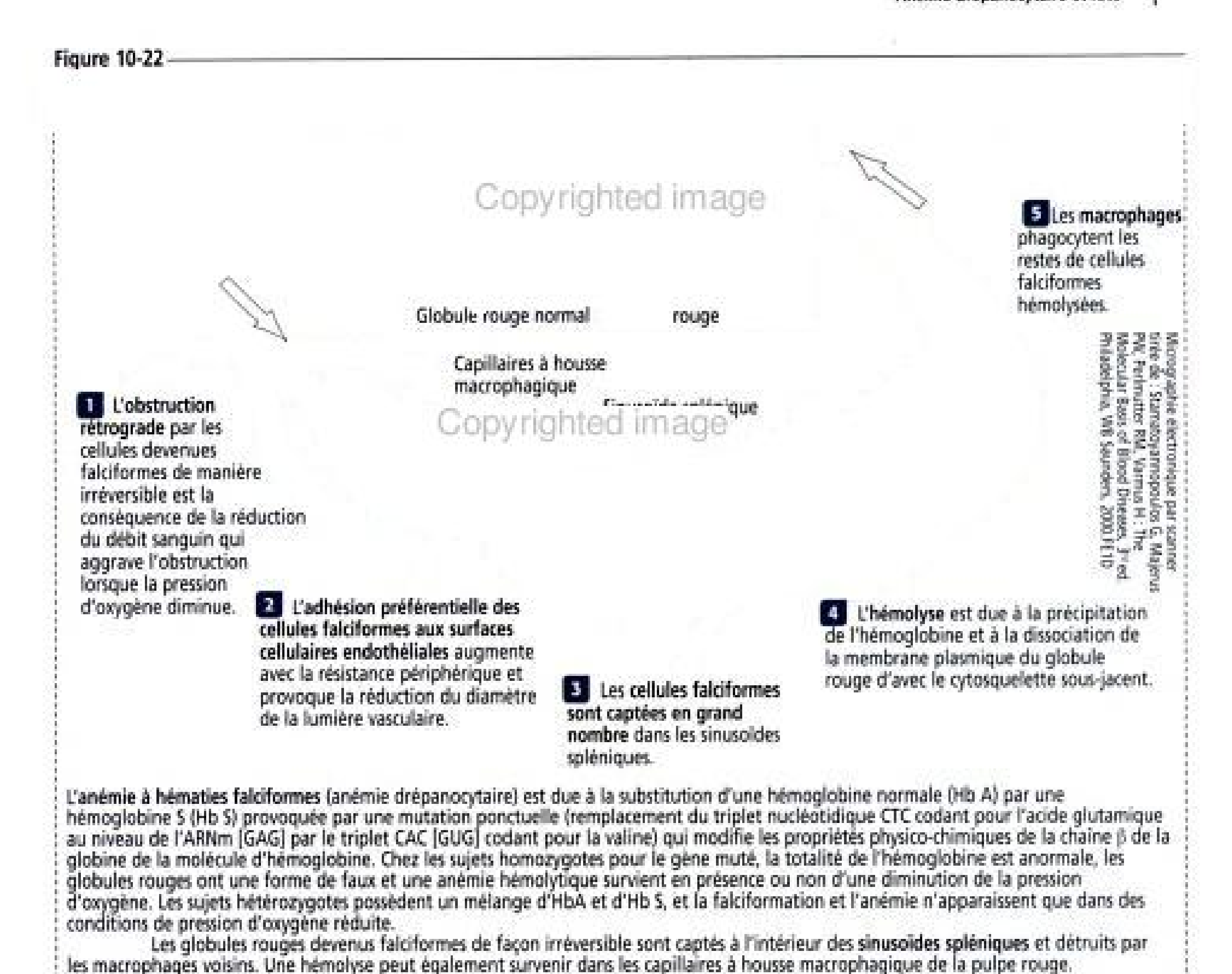
La pulpe rouge contient un réseau anastomosé de **sinusoïdes spléniques** bordés par des cellules endothéliales allongées. Des **cordons spléniques**, encore appelés **cordons de Billroth**, séparent les sinusoïdes spléniques les uns des autres (voir Figures 10-19 et 10-21).

Les **cordons spléniques** contiennent des **plasmocytes**, des **macrophages** et des **cellules sanguines**, l'ensemble étant maintenu par un tissu de soutien de **cellules** et de **fibres réticulaires**. Les expansions cytoplasmiques des macrophages sont proches des sinusoïdes et peuvent se projeter dans leur lumière à travers les espaces situés entre les cellules endothéliales, pour prélever le matériel particulaire.

Les **sinusoïdes spléniques** sont des espaces vasculaires discontinus bordés par des **cellules endothéliales en forme de baguettes** orientées parallèlement au grand axe des sinusoïdes (voir Figure 10-20). Il existe des complexes jonctionnels au niveau des extrémités effilées des cellules endothéliales.

Chaque sinusoïde splénique est recouvert d'une lame basale discontinue disposée autour des cellules endothéliales comme une cage thoracique ou des cercles de tonneaux (voir Figure 10-20). Les cercles adjacents sont reliés transversalement par des bandes de

Figure 10-22



L'anémie à hématies falciformes (anémie drépanocytaire) est due à la substitution d'une hémoglobine normale (Hb A) par une hémoglobine S (Hb S) provoquée par une mutation ponctuelle (remplacement du triplet nucléotidique CTC codant pour l'acide glutamique au niveau de l'ARNm [GAG] par le triplet CAC [GUG] codant pour la valine) qui modifie les propriétés physico-chimiques de la chaîne β de la globine de la molécule d'hémoglobine. Chez les sujets homozygotes pour le gène muté, la totalité de l'hémoglobine est anormale, les globules rouges ont une forme de faux et une anémie hémolytique survient en présence ou non d'une diminution de la pression d'oxygène. Les sujets hétérozygotes possèdent un mélange d'HbA et d'Hb S, et la falciformation et l'anémie n'apparaissent que dans des conditions de pression d'oxygène réduite.

Les globules rouges devenus falciformes de façon irréversible sont captés à l'intérieur des **sinusoïdes spléniques** et détruits par les macrophages voisins. Une hémolyse peut également survenir dans les capillaires à housse macrophagique de la pulpe rouge.

matériel de lame basale. En outre, un réseau lâche de **fibres de réticuline** encercle également les sinusoïdes spléniques. De ce fait, les cellules sanguines ont librement accès aux sinusoïdes à travers les étroits espaces situés entre les cellules endothéliales et le réseau lâche de réticuline et de lame basale.

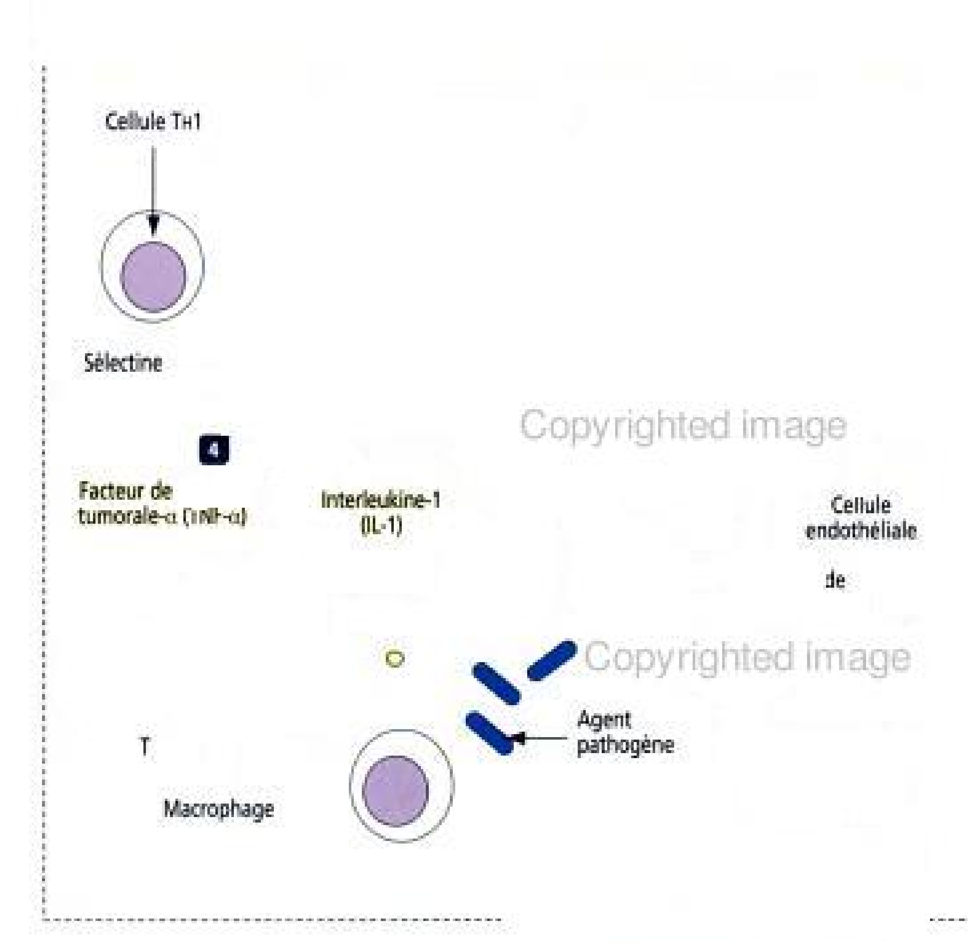
On observe deux types de circulation sanguine dans la pulpe rouge (voir Figure 10-19) : (1) une **circulation fermée** dans laquelle les vaisseaux artériels se connectent directement aux sinusoïdes spléniques ; et (2) une **circulation ouverte**, caractérisée par des vaisseaux sanguins s'ouvrant directement dans les espaces de pulpe rouge, le sang circulant librement dans ces espaces avant de s'infiltrer dans les espaces cellulaires interendothéliaux des sinusoïdes spléniques.

Application clinique : drépanocytose

Nous avons parlé brièvement de l'anémie drépanocytaire dans le chapitre 6, Sang et hématopoïèse, dans le contexte de la structure du globule rouge. Nous pouvons détailler à présent le sort des globules rouges devenus falciformes de manière irréversible lorsqu'ils voyagent à travers les étroits espaces de la pulpe rouge. Il faut également souligner le rôle des macrophages associés aux sinusoïdes spléniques dans la destruction des cellules falciformes.

Lorsque la pression d'oxygène diminue, se produit une adhésion préférentielle des cellules falciformes aux veinules post-capillaires suivie de la capture des cellules falciformes dans les sinusoïdes spléniques et de l'obstruction rétrograde du vaisseau (Figure 10-22).

10-23



Une augmentation de la destruction des cellules falciformes conduit à une anémie et à une augmentation de la formation de bilirubine à partir de l'hémoglobine libérée (hyperbilirubinémie chronique). L'**occlusion des sinus spléniques** par les cellules falciformes est associée à une **splénomégalie** (augmentation du volume de la rate), à la perte de la fonction d'élimination des bactéries par la rate en cas de bactériémie et à des **crises douloureuses** au niveau de la région atteinte. Des occlusions vasculaires analogues peuvent également se produire dans le rein, le foie, les os et la rétine.

L'**asplénie** (absence de développement de la rate) permet de mettre clairement en évidence le rôle de la rate en cas de bactériémie. Jusqu'à un certain point, les cellules de Küpffer des sinusoïdes hépatiques complètent le rôle de la pulpe blanche dans la détection et l'élimination des bactéries circulant dans le sang.

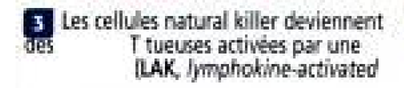
La rate peut être enlevée chirurgicalement (**splénectomie**) en cas de rupture traumatique, dans le traitement de maladies auto-immunes ou en cas de tumeur maligne splénique. Les adultes qui possèdent déjà des anticorps contre les micro-organismes sont moins sujets à la bactériémie. Les enfants qui n'ont pas développé d'anticorps sont plus vulnérables.

Application clinique : le phénomène du homing au cours de l'inflammation

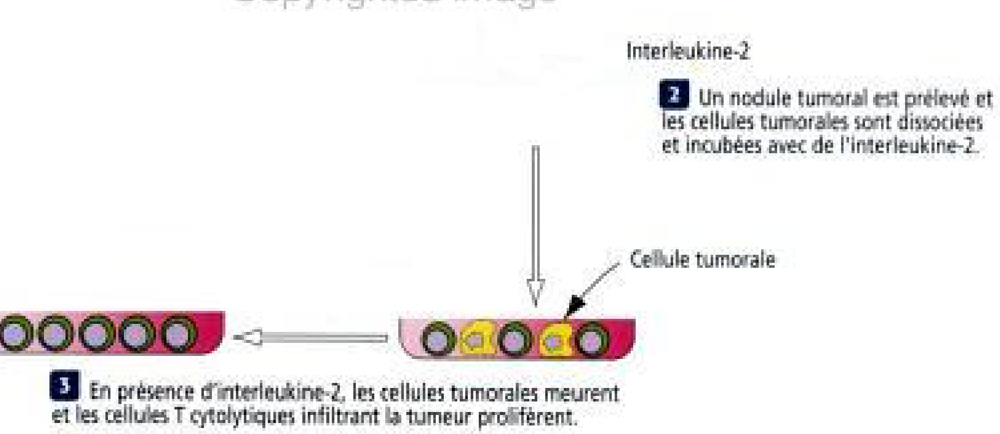
Dans le chapitre 1, Épithélium, nous avons parlé du phénomène du homing pour mettre en évidence le rôle des molécules d'adhésion cellulaire dans la migration transendothéliale des leucocytes. Dans le chapitre 6, Sang et hématopoïèse, nous avons étendu le homing à la migration des neutrophiles vers le tissu conjonctif. Nous détaillons à présent l'importance du homing au cours de la mise en œuvre des réponses inflammatoires vis-à-vis des agents pathogènes.

La migration des leucocytes à travers l'organisme facilite la surveillance immunitaire tout en contrôlant les réponses immunitaires des tissus atteints par les antigènes.





2 De l'interleukine-2 est ajoutée et les lymphocytes sont cultivés pendant 3 jours.



Différents sous-types de leucocytes répondent à des types particuliers d'antigènes aux différents stades de la réaction inflammatoire.

La migration des leucocytes au cours de l'inflammation est régulée par une grande variété de **molécules d'adhésion** et de **récepteurs de cytokines chimiotactiques** et par l'expression de **ligands d'adhésion** au leucocyte de la surface cellulaire endothéliale

(Figure 10-23). Le **facteur de nécrose tumorale-α** et l'IL-1, produits par les cellules présentant l'antigène dans l'espace périvasculaire, stimulent la production de ligands d'adhésion cellulaire par les cellules endothéliales. **Les cellules endothéliales sont les régulateurs du trafic des lymphocytes.**

Il existe deux types d'endothélium sur lequel se fixent les leucocytes : (1) les **veinules à endothélium haut** (VEH) spécialisées des tissus lymphoïdes et (2) les **cellules endothéliales aplaties** des tissus normaux ou siège d'une inflammation aiguë.

La migration des leucocytes à travers les VEH est substantielle (environ un quart des lymphocytes du sang circulant). Les différentes VEH disséminées dans l'organisme recrutent différents sous-types de lymphocytes dans les tissus. La migration à travers les cellules endothéliales aplaties est minime, sauf en cas d'inflammation.

Application clinique : immunothérapie cellulaire adoptive

Des stratégies thérapeutiques sont en cours de développement pour amplifier la réponse immunitaire contre les cellules tumorales exprimant des antigènes tumoraux. L'une de ces stratégies, appelée **immunothérapie cellulaire adoptive**, consiste à transférer des cellules immunitaires activées ayant une activité anti-tumorale chez un patient porteur d'une tumeur.

Deux procédures ont été utilisées (Figure 10-24) :

1. La **procédure LAK** consiste en l'isolement de cellules tueuses activées par lymphokine (*lymphokine-activated killer*, LAK) à partir du sang d'un patient cancéreux et par leur traitement par une cytokine, l'**interleukine-2**, pour induire leur prolifération in vitro. Les cellules LAK activées sont injectées au patient en même temps que de l'IL-2. Un élément clef de cette procédure est le recueil de lymphocytes chez le même patient, car l'injection de cellules tueuses T provenant d'un autre patient est inefficace. La procédure LAK entraîne un bénéfice modeste par rapport à l'injection d'interleukine-2 seule.
2. La **procédure TIL** consiste en l'isolement des lymphocytes infiltrant la tumeur (*tumor-infiltrating lymphocytes*, TIL). Dans cette procédure, un nodule tumoral est enlevé et les cellules tumorales sont dissociées par des enzymes. Les cellules dissociées sont cultivées en présence d'IL-2. Ce traitement provoque la mort des cellules cancéreuses et la prolifération des TIL qui ont déjà été en contact avec les cellules tumorales. Les TIL sont ensuite réinjectés au patient par voie veineuse en même temps que de l'interleukine-2. Environ 34 % des patients atteints de mélanome à un stade avancé ayant reçu un traitement par TIL ont obtenu une régression tumorale partielle ou complète. L'une des difficultés de la procédure TIL est d'obtenir un nombre suffisant de TIL à partir de tous les prélèvements tumoraux pour le transfert adoptif.

11. TÉGUMENTS

Les téguments constituent l'organe le plus étendu du corps humain. Ils se répartissent en deux composants : (1) **la peau** et (2) les **annexes cutanées, dérivées de l'épiderme**, comme les ongles, les poils et certaines glandes (glandes sudoripares et sébacées, et glande mammaire).

L'aspect de la peau est d'une grande importance au cours d'un examen clinique. Par exemple, la coloration de la peau peut orienter vers une pathologie particulière : une coloration jaune correspond à un **ictère** ; une coloration bleu gris peut refléter une **cyanose**, en rapport avec un trouble des fonctions cardiaque ou respiratoire ; une pâleur est un signe d'**anémie** ; l'absence de pigmentation de la peau évoque un **albinisme**, un trait génétique caractérisé par un déficit enzymatique en tyrosinase impliquée dans la conversion d'un acide aminé, la tyrosine, en mélanine. De nombreuses maladies infectieuses et immunologiques provoquent des modifications cutanées caractéristiques permettant un diagnostic correct. De plus, la peau peut être atteinte par des maladies qui lui sont propres.

La peau exerce plusieurs **fonctions** : (1) **protection** (rôle mécanique) ; (2) **barrière imperméable** ; (3) **régulation de la température corporelle** (conservation et dissipation de la chaleur) ; (4) **défense non spécifique** (barrière contre les micro-organismes) ; (5) **excrétion de sels minéraux** ; (6) **synthèse de vitamine D** ; (7) **organe sensoriel** ; (8) **communication sexuelle**.

Types et organisation générale de la peau

La peau est constituée de trois couches solidement attachées entre elles (Figure 11-1) : (1) l'**épiderme**, externe — dérivé de l'ectoderme ; (2) le **derme**, plus profond — dérivé du mésoderme ; et (3) l'**hypoderme** ou **tissu sous-cutané** — correspondant à la couche superficielle du tissu adipeux profond.

On classe généralement la peau en deux types : (1) la **peau épaisse** et (2) la **peau fine**.

La peau épaisse (plus de 5 mm d'épaisseur) recouvre la paume des mains et la plante des pieds, et possède un épiderme et un derme épais. La peau fine (1 à 2 mm d'épaisseur) recouvre le reste du corps et possède un épiderme fin.

La surface de la peau est hérissée de **crêtes épidermiques** étroites séparées par des **sillons**. À l'extrémité des doigts, les crêtes forment des circonvolutions complexes. Leur impression produit les **empreintes digitales**, caractéristiques de chaque individu.

La position des crêtes épidermiques en surface est corrélée à une projection de l'épiderme à partir de sa face dermique appelée crête **épidermique primaire** (voir Figure 11-1). Une **invagination interpapillaire** divise la crête épidermique primaire en deux **crêtes épidermiques secondaires**. Une **papille dermique** s'étend entre les crêtes primaire et secondaires. Les papilles dermiques sont nombreuses et ramifiées. Dans la peau fine, les papilles sont basses et en quantité réduite.

Épiderme

La **couche épithéliale pavimenteuse stratifiée** (n.d.t. : ou malpighienne) de l'épiderme est formée de quatre types cellulaires distincts (Figure 11-2) :

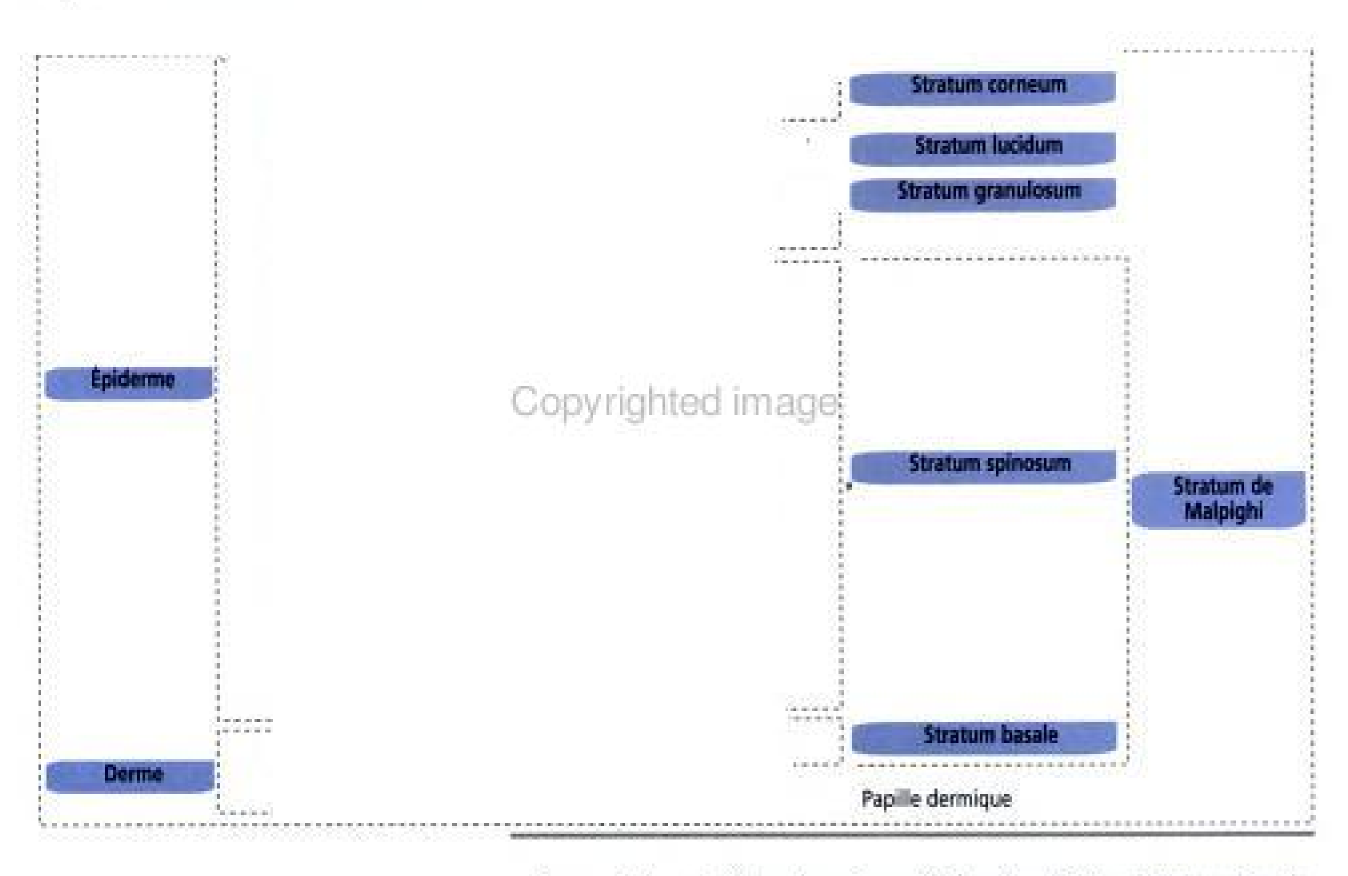
1. Le type cellulaire prédominant est le **kératinocyte**, ainsi appelé car la principale substance qu'il élabore est la **kératine**, une protéine de filament intermédiaire.
2. Les **mélanocytes** — cellules dérivées de la crête neurale responsables de la production de **mélanine** (Figure 11-3).
3. Les **cellules de Langerhans** — cellules dendritiques dérivées d'un précurseur médullaire, agissant comme des cellules captant les antigènes avant d'interagir avec les cellules T.
4. Les **cellules de Merkel** — cellules dérivées de la crête neurale impliquées dans la sensation du toucher.

Les **kératinocytes** sont disposés en **cinq couches** ou **stratums** : (1) le **stratum basale** (n.d.t. : ou couche basale) ; (2) le **stratum spinosum** (n.d.t. : ou couche des cellules épineuses) ; (3) le **stratum granulosum** (n.d.t. : ou couche granuleuse) ; (4) le **stratum lucidum** ; (5) le **stratum corneum** (n.d.t. : ou couche cornée).

Le stratum basale et le stratum spinosum forment ensemble le **stratum de Malpighi**.

Hidden page

Figure 11-2



croissance, incluant le **facteur de croissance épidermique** (EGF) et le **facteur de croissance des kératinocytes**.

Le **rétinol (vitamine A)** est un précurseur de l'acide rétinoïque, facteur agissant comme une hormone nécessaire à la différenciation des épithéliums incluant l'épiderme. Comme les hormones stéroïdes et thyroïdienne, l'acide rétinoïque se fixe sur des récepteurs nucléaires (**récepteurs de l'acide rétinoïque**, RAR). De plus, l'acide rétinoïque se lie à des **protéines cytosoliques** (*cytosolic retinoic acid proteins*, **CRAPs**) vraisemblablement impliquées dans la régulation de la concentration intracellulaire en acide rétinoïque. Le complexe acide rétinoïque-récepteur possède une affinité de liaison pour les **éléments de réponse à l'acide rétinoïque** (*retinoic acid-responsive elements*, **RAREs**) de l'ADN et induit l'expression de gènes au cours de la différenciation des kératinocytes. Un déficit en vitamine A se traduit par des altérations de la kératinisation de l'épiderme dues à une régulation négative des gènes impliqués dans l'expression des marqueurs de différenciation des kératinocytes.

Au cours du **psoriasis**, une dermatose fréquente (Figure 11-4), il existe une défaillance du contrôle de la prolifération des cellules basales. Le psoriasis se caractérise par une augmentation de la prolifération des cellules basales et par une kératinisation incomplète des cellules de la couche supérieure qui sont éliminées quelques jours seulement après avoir quitté le stratum basale (au lieu, normalement, de quelques semaines à quelques mois, selon la région de l'organisme).

Différenciation d'un kératinocyte

Les kératinocytes du **stratum spinosum** ont la forme d'un polygone aplati, avec un noyau ovalaire bien visible. Leur cytoplasme contient de petites granulations à cœur lamellaire, appelées **kératinosomes, corps d'Odland** ou **corps lamellaires**. Des faisceaux de filaments intermédiaires — les **tonofibrilles** — s'étendent dans les expansions cytoplasmiques en épines et s'attachent sur la **plaque dense** d'un desmosome.

Le **stratum granulosum** est constitué d'un assemblage de nombreuses couches de kératinocytes nucléés aplatis contenant des **granulations de kératohyaline** de forme irrégulière caractéristique non limitées par une membrane et associées aux tonofilaments. Les **corps lamellaires** qui apparaissent dans les kératinocytes du stratum spinosum,

Figure 11-3

Cellules migrantes de l'épiderme

augmentent en nombre dans le stratum granulosum, et le produit lamellaire, le **glycolipide acylglucosidecéramide**, est libéré dans les espaces intercellulaires (Figure 11-5).

Dans l'espace intercellulaire, le matériel lamellaire forme une structure à plusieurs couches disposées en larges feuillets, revêtant la surface des kératinocytes de la couche supérieure, le stratum lucidum. Le glycolipide de revêtement constitue la barrière imperméable de l'épiderme.

Le **stratum lucidum** est reconnu par certains histologistes comme une couche intermédiaire située sur le stratum granulosum et sous le **stratum corneum**. Cependant, il n'existe pas de caractères cytologiques distincts évidents à ce niveau.

Le stratum lucidum et le stratum corneum sont tous les deux formés de plusieurs couches de kératinocytes dépourvus de noyau et dont le cytoplasme contient des agrégats de filaments intermédiaires de kératine réticulés par de la **filaggrine** (Figure 11-6) sous l'influence de **transglutaminases**. Le complexe kératine-filaggrine se dépose à l'intérieur de la membrane plasmique, formant une structure cornée appelée l'**enveloppe cornée**. Sur la face externe des cellules, les lipides libérés à partir des corps lamellaires s'entrecroisent avec l'enveloppe cellulaire formant le **composant de l'enveloppe cornée**. Le composant de l'enveloppe cornée rend la membrane cellulaire imperméable aux fluides (barrière aux fluides).

Figure 11-4

Psoriasis

Le psoriasis est une maladie dermo-épidermique chronique caractérisée par :
1. Une hyperplasie chronique de l'épiderme due à une prolifération cellulaire anormale.

Les kératinocytes complètement différenciés du stratum corneum sont constitués de squames aplaties dotées d'un composant de l'enveloppe cornée résistant. Les squames se détachent de la surface de l'épiderme et sont remplacées en permanence par les kératinocytes des couches sous-jacentes.

Au cours de la différenciation des kératinocytes, on observe une expression de kératines spécifiques des différentes couches cellulaires (voir Figure 11-5).

Mélanocytes

Les mélanocytes sont des cellules ramifiées situées dans le stratum basale de l'épiderme (Figure 11-7). Les mélanocytes dérivent des **mélanoblastes**, un précurseur cellulaire ayant migré de la crête neurale.

La maturation du mélanoblaste en mélanocyte se fait sous le contrôle du ligand ***stem cell factor*** interagissant avec le **récepteur c-kit**, une tyrosine-kinase liée à la membrane. On rappelle que le développement des mastocytes, des cellules germinales primordiales et des cellules souches hématopoïétiques dépend également de l'interaction du *stem cell factor* avec le récepteur c-kit.

Les mélanocytes pénètrent dans l'épiderme en développement et restent des cellules indépendantes sans attachement par des desmosomes aux kératinocytes en différenciation. Le turn-over des mélanocytes est plus lent que celui des kératinocytes.

Figure 11-5

Différenciation des kératinocytes : expression des kératines

Enveloppe cornée

Expulsion du lipide

Granule de filaggrine

Mélanosome

Cellule souche (cellule se divisant par mitose)

Desmosome

Hémidesmosome

Kératines (filaments intermédiaires)

Lame basale

Stratum lucidum et corneum
Les protéines déposées contre la face interne de la membrane plasmique forment l'**enveloppe cornée**. Une enveloppe lipidique externe — formée par les lipides expulsés des corps lamellaires — contribue à l'assemblage d'un **composant de l'enveloppe cornée**.

Stratum granulosum
Dans cette couche, le produit essentiel des kératinocytes est une protéine de filaments non intermédiaires, la **filaggrine**. La filaggrine induit l'agrégation des kératines. Des lipides forment des **corps lamellaires**.

Stratum spinosum
Les kératines 1 et 10 remplacent les kératines 5 et 14 lorsque les kératinocytes de la couche basale migrent vers le stratum spinosum.

Stratum basale
Il contient des cellules souches se divisant par mitose. Les kératines 5 et 14 sont les principaux produits élaborés par les kératinocytes de la couche basale.

Les mélanocytes produisent de la mélanine, contenue dans des **granules de mélanine**, qui sont transférés dans les kératinocytes voisins, par l'intermédiaire de leurs prolongements cellulaires ramifiés, selon un mode de sécrétion **cytocrine** (Figure 11-8).

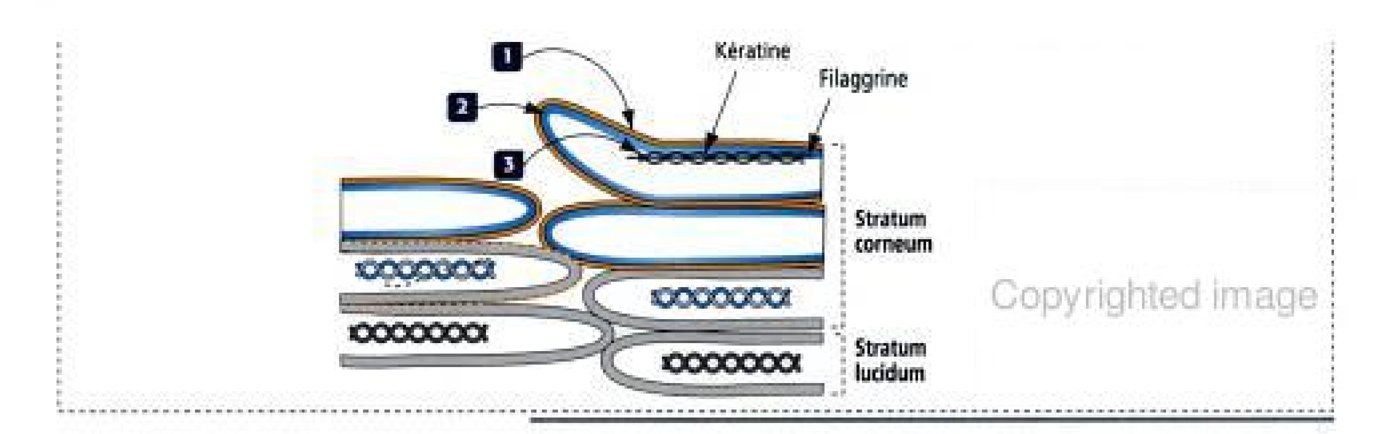
La mélanine est d'abord stockée dans un **prémélanosome** limité par une membrane dérivé de l'appareil de Golgi. La mélanine est produite par l'oxydation de la **tyrosine** en **3,4 dihydroxyphénylalanine (DOPA)** par une enzyme, la **tyrosinase**. La DOPA est ensuite transformée en mélanine qui s'accumule dans les **mélanosomes**, forme mature des granules de mélanine qui se répartissent dans les expansions cytoplasmiques des mélanocytes. Les kératinocytes captent les granules de mélanine insolubles et sombres libérés (Figure 11-9).

Outre les mélanocytes, des cellules produisant de la mélanine sont présentes dans les **plexus choroïdes**, dans la **rétine** et dans le **corps ciliaire de l'œil**. L'**albinisme** résulte d'une incapacité des cellules à fabriquer de la mélanine.

Cellules de Langerhans (cellules dendritiques)

Les cellules de Langerhans sont des cellules qui dérivent de la moelle osseuse présentes dans l'épiderme et impliquées dans les réponses immunitaires, en particulier dans la présentation des antigènes aux cellules T au cours de l'initiation des réactions cutanées d'hypersensibilité (Figure 11-10).

Les cellules de Langerhans migrent de l'épiderme vers le ganglion lymphatique où elles se différencient en cellules dendritiques activées après avoir exprimé à leur surface des molécules de classe I et de classe II du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) et des antigènes de type B7. Les cellules dendritiques activées stimulent l'activité des cellules T.



Comme les mélanocytes, les cellules de Langerhans possèdent des expansions cytoplasmiques (cellules dendritiques) qui s'insinuent entre les kératinocytes du stratum spinosum sans établir de contact desmosomal mais en s'associant aux kératinocytes par l'intermédiaire de la **cadhérine-E**.

Le noyau d'une cellule de Langerhans est dentelé et son cytoplasme contient des granules caractéristiques en formes de bâtonnets (**granules de Birbeck** ou **corps vermiformes**).

Cellules de Merkel

Les cellules de Merkel, qui ressemblent à des kératinocytes modifiés, sont présentes dans le stratum basale et sont nombreuses aux extrémités des doigts. Les cellules de Merkel sont des **mécanorécepteurs** reliés aux kératinocytes adjacents par des desmosomes et en contact avec une fibre nerveuse myélinisée afférente se projetant à partir du derme dans l'épiderme. La fibre nerveuse devient non myélinisée après son passage à travers la membrane basale de l'épiderme et s'étend dans une terminaison sensorielle en forme de plaque, la **plaque nerveuse**, au contact de la cellule de Merkel (voir Figure 11-3).

Le noyau est de forme irrégulière et le cytoplasme contient d'abondants **granules**, probablement des neurotransmetteurs.

Derme

Le derme est formé de deux couches sans frontière distincte : (1) la **couche papillaire**, constituée d'un tissu conjonctif lâche (fibroblastes, fibres de collagène et fines fibres élastiques) en contact étroit avec l'épiderme ; et (2) la **couche réticulaire** contenant d'épais faisceaux de fibres de collagène et des fibres élastiques grossières.

Les **follicules pileux** et les **glandes sudoripares** et **sébacées** sont des annexes d'origine épidermique que l'on retrouve à différents niveaux du derme.

Au niveau du domaine basal des kératinocytes du stratum basale, des **hémidesmosomes** attachent l'épiderme à la membrane basale et à la couche papillaire du derme par des **filaments d'ancrage** et des **fibrilles**, respectivement (Figure 11-11).

Figure 11-7

érati[illegible]scopie électronique

Mélanocyte

Les kératinocytes du stratum spinosum sont observés sur une coupe tangentielle de l'épiderme. Vous remarquerez les prolongements cytoplasmiques en épines des kératinocytes. Ces prolongements contiennent des faisceaux de tonofilaments insérés dans les plaques des desmosomes unissant les prolongements des kératinocytes adjacents.

Des desmosomes unissent les prolongements cytoplasmiques (ou épines) des kératinocytes adjacents

Les composants moléculaires et structuraux de l'hémidesmosome sont d'une importance considérable dans la compréhension de l'origine des **dermatoses bulleuses** (Figure 11-11). Voir le Chapitre 1, Épithélium, pour l'application clinique des hémidesmosomes et des filaments intermédiaires (Figures 1-35, 1-36 et 1-37).

Vascularisation sanguine

Au niveau de la peau, on observe trois réseaux sanguins interconnectés (Figure 11-12) :

1. Le **plexus sous-papillaire**, cheminant le long de la couche papillaire du derme.
2. Le **plexus cutané**, observé à la limite entre le derme papillaire et le derme réticulaire.
3. Le **plexus hypodermique** ou **sous-cutané**, situé dans l'hypoderme ou tissu adipeux sous-cutané.

Le plexus sous-papillaire donne naissance à des boucles simples de capillaires au niveau de chaque papille dermique. Le sang veineux du plexus sous-papillaire se draine dans les veines du plexus cutané.

Les branches des plexus hypodermique et cutané irriguent le tissu adipeux de l'hypoderme, les glandes sudoripares et la partie la plus profonde des follicules pileux.

Dans les régions réticulaire et hypodermique, on trouve de fréquentes **anastomoses artérioveineuses** entre les circulations artérielle et veineuse jouant un rôle dans la thermorégulation de l'organisme.

Épiderme

Derme

Hypoderme

Corpuscule de Pacini
Présent dans l'hypoderme et les fascia profonds

Chaque poil est constitué de deux parties (Figure 11-14) : (1) le **follicule pileux** et (2) la **tige du poil**.

Le follicule pileux est une invagination tubulaire de l'épiderme, assurant la croissance du poil. Le **bulbe pileux** est la portion terminale du follicule pileux invaginé. Un cœur de tissu conjonctif vascularisé (**papille dermique**) se projette à l'intérieur du bulbe pileux.

Le follicule pileux est constitué (1) de la **gaine épithéliale externe**, une excroissance en profondeur de l'épiderme et (2) de la **gaine épithéliale interne**, formée de trois couches de **kératine molle**.

Figure 11-14



Structure du poil

Une coupe transversale de la tige d'un poil épais révèle la présence de trois zones concentriques contenant des cellules kératinisées : (1) la **cuticule**, (2) le **cortex** et (3) la **médullaire** (cette dernière est absente dans le poil fin). La tige du poil est formée de **kératine dure**.

Le follicule pileux est entouré d'une couche de tissu conjonctif. Le **muscle arrecteur du poil** s'attache sur une **région renflée du follicule**.

La kératinisation du poil et de la gaine épithéliale interne se déroule dans une région appelée **zone kératogène**, zone de transition entre les cellules épidermiques en cours de maturation et la kératine dure.

La couleur du poil dépend de la quantité et de la répartition de la mélanine dans la tige du poil. On observe quelques mélanosomes dans le poil blond. Dans le poil gris, on trouve quelques mélanocytes et de la mélanine. Le poil roux possède une mélanine

chimiquement différente et des mélanosomes arrondis plutôt qu'en ellipse. Les **terminaisons nerveuses péritrichiales** ne sont pas des structures reconnaissables sur les coupes histologiques de routine des poils.

Application clinique : cellules souches kératinocytaires et follicule pileux

L'épiderme est contigu à la gaine épithéliale externe du follicule pileux, une structure responsable du développement de la tige du poil. Lorsque l'épiderme est abrasé chez des patients sévèrement brûlés, les cellules souches de type kératinocytes clonogéniques migrent du follicule pileux pour reconstituer l'épiderme.

Comme nous l'avons vu, les cellules souches du follicule pileux sont situées dans le **bulbe folliculaire**, faisant partie de la gaine épithéliale externe et correspondant au site d'attachement du muscle arrecteur du poil. Les cellules souches du bulbe folliculaire sont responsables de la formation de la partie basse du follicule pileux (gaine épithéliale interne, cortex et médullaire du poil) et des glandes sébacées. Les cellules souches peuvent également migrer dans l'épiderme en réponse à une blessure cutanée pénétrante et participer à la régénération (Figure 11-15).

Glandes

Les glandes de la peau sont (1) les **glandes sébacées** (Figure 11-16), (2) les **glandes sudoripares** (glandes sudoripares eccrines et apocrines, Figures 11-17 et 11-18) et (3) les **glandes mammaires.** La glande mammaire est étudiée dans le Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation.

La **glande sébacée** est une **glande sacculaire simple à sécrétion holocrine**, disséminée à la surface de la peau de l'ensemble de l'organisme hormis les paumes et les plantes. La **portion sécrétoire** de la glande sébacée est située dans le **derme** et **son canal excréteur s'ouvre au niveau du collet du follicule pileux.** Les glandes sébacées peuvent être indépendantes des poils et s'ouvrir directement à la surface de la peau des lèvres, des commissures buccales, du gland, des petites lèvres et des mamelons.

La portion sécrétoire de la glande sébacée est constituée de groupes d'alvéoles connectés au canal excréteur par un court canalicule. Chaque alvéole est bordé par des cellules qui ressemblent aux adipocytes multiloculaires car elles contiennent de nombreuses petites gouttelettes lipidiques. Le canal excréteur est bordé par un épithélium pavimenteux stratifié en continuité avec la gaine épithéliale externe du poil et l'épiderme (couche malpighienne). La sécrétion huileuse de la glande (**sébum**) est libérée à la surface du poil et de l'épiderme.

Glandes sudoripares

Il existe deux types de glandes sudoripares : (1) les **glandes sudoripares eccrines (mérocrines)** (voir Figure 11-17) et (2) les **glandes sudoripares apocrines** (voir Figure 11-18).

La glande sudoripare eccrine est une glande tubulaire simple pelotonnée jouant un rôle dans le **contrôle de la température corporelle**. Les glandes sudoripares eccrines sont innervées par des **nerfs cholinergiques**. La **portion sécrétoire** de la glande sudoripare eccrine (voir Figure 11-17) est un tube convoluté composé de trois types cellulaires : (1) des **cellules claires**, (2) des **cellules sombres** et (3) des **cellules myoépithéliales**.

Les **cellules claires** sont séparées les unes des autres par des **canalicules intercellulaires**, ont un domaine basal formant des replis contenant d'abondantes mitochondries, reposent sur une lame basale et sécrètent la plus grande partie de l'eau et des électrolytes (principalement Na^+ et Cl^-) de la sueur.

Les **cellules sombres** siègent au sommet des cellules claires. Elles sécrètent des glycoprotéines.

Les **cellules myoépithéliales** sont situées entre la membrane basale et les cellules claires.

La **portion excrétoire** de la glande sudoripare eccrine est bordée par une double couche de cellules cubiques qui réabsorbent partiellement le NaCl et l'eau sous l'influence de l'**aldostérone**. La réabsorption du NaCl par le canal excréteur est défaillante chez les patients atteints de mucoviscidose (voir plus loin). Le canal suit un **trajet en hélice** lorsqu'il se rapproche de l'épiderme et s'ouvre à sa surface au niveau d'un **pore sudoripare**. À l'intérieur de l'épiderme, le canal excréteur est entouré de kératinocytes.

Hidden page

Figure 11-18

Glandes sudoripares apocrines : sécrétion mérocrine



Application clinique : glandes sudoripares et mucoviscidose (fibrose kystique)

La **mucoviscidose** est une maladie génétique du transport du chlore par la protéine-canal **CFTR** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), codée par le gène de la mucoviscidose situé sur le chromosome 7.

Les glandes exocrines et le revêtement épithélial des tractus respiratoire, gastro-intestinal et génital sont affectés par la mutation de la CFTR. Des infections pulmonaires à répétition, une insuffisance pancréatique, une stéatorrhée, une cirrhose hépatique, des occlusions intestinales et une stérilité masculine sont les signes cliniques de cette maladie.

Les **canaux excréteurs des glandes sudoripares** sont bordés par des cellules épithéliales contenant de la CFTR impliquée dans le transport de Cl^- (Figure 11-19). Le canal CFTR s'ouvre lorsqu'un agoniste, comme l'acétylcholine, induit une augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), suivie de l'activation de la protéine-kinase

Épiderme

Canal excréteur

Lame basale

Partie sécrétoire tubulaire pelotonnée

Épithélium du canal excréteur

Copyrighted image

…de la **peau**, une anomalie du canal protéique CFTR au niveau du **canal excréteur d'une sudoripare** provoque une augmentation de la concentration en sodium et en chlore de la … par diminution de la réabsorption de chlorure de sodium à partir de la lumière. Ainsi la sueur possède une forte teneur en sels minéraux, ce qui permet le diagnostic clinique de la maladie.

La tablette unguéale est constituée d'écailles compactes correspondant aux cellules épithéliales cornées. L'extrémité proximale de la tablette unguéale est recouverte par l'**éponychium**, une expansion en repli du stratum corneum de la peau, la **cuticule**. La perte de la cuticule favorise l'inflammation et l'infection de la matrice unguéale, aboutissant à des **dystrophies de la tablette unguéale**.

Sous l'extrémité distale et libre de la tablette unguéale, le stratum corneum de l'épiderme forme une structure épaisse, l'**hyponychium**. L'hyponychium protège la matrice de l'ongle des invasions bactériennes et fongiques.

Objectifs pédagogiques

La partie III, **Systèmes circulatoires sanguins**, inclut le système **cardiovasculaire**, l'appareil **respiratoire** et l'appareil **urinaire.** Les activités coordonnées de ces trois systèmes assurent l'alimentation en oxygène et en nutriments des cellules vivantes et l'élimination des déchets produits par les différentes cellules de l'organisme.

Dans le Chapitre 12, **Système cardiovasculaire** :

1. Vous étudierez l'organisation histologique du cœur, des artères, des capillaires, des veines et des vaisseaux lymphatiques en **couches concentriques**, le concept fondamental à retenir étant que la fonction du système cardiovasculaire dépend de la capacité du cœur à assurer la circulation du sang grâce à environ 100 000 battements journaliers.

2. Vous apprendrez les importantes différences structurales et fonctionnelles entre les artères, les capillaires et les veines. Ces vaisseaux sanguins constituent un système clos formé de deux circuits principaux : (1) la « **petite** » **circulation pulmonaire**, qui part des **artères pulmonaires** et vascularise les poumons ; et (2) la « **grande** » **circulation systémique**, qui part de l'**aorte** et fournit le sang au reste de l'organisme.

Dans le Chapitre 13, **Appareil respiratoire** :

1. Vous découvrirez l'organisation histologique des **voies aériennes** — fosses nasales, nasopharynx, larynx, trachée, bronches et bronchioles — et de leurs **segments respiratoires** — bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, sacs alvéolaires et alvéoles. L'objet essentiel de l'appareil respiratoire est de permettre la survie de la cellule en lui fournissant de l'oxygène et en éliminant le dioxyde de carbone.

2. Vous étudierez les composants d'un **lobule respiratoire** et d'un **acinus respiratoire**.

3. Vous apprendrez à identifier les constituants de la **barrière respiratoire air-sang**.

Dans le Chapitre 14, **Appareil urinaire** :

1. Vous découvrirez que l'organisation du parenchyme rénal et la structure et la fonction du **tubule urinifère** dépendent étroitement de la vascularisation du rein.

2. Vous apprendrez que **le néphron est un composant du tubule urinifère**.

3. Vous apprendrez également à identifier les constituants de la **barrière de filtration glomérulaire**.

4. Vous associerez structure et fonction en analysant le rôle du **système rénine-angiotensine-aldostérone**.

Hidden page

La paroi cardiaque est constituée de trois couches :

1. L'**endocarde**, formé d'un **revêtement endothélial** et d'un **tissu conjonctif sous-endothélial**.

2. Le **myocarde**, un syncytium fonctionnel de fibres musculaires cardiaques striées formant trois types essentiels de muscle cardiaque : le **muscle auriculaire**, le **muscle ventriculaire** et des **fibres musculaires spécialisées excitatrices** et **conductrices**.

3. L'**épicarde**, une surface soumise à de faibles frottements revêtue d'un **mésothélium** en contact avec l'espace séreux péricardique.

Le cœur est composé de deux syncytiums de fibres musculaires : (1) le **syncytium atrial**, formant la paroi des deux oreillettes ; et (2) le **syncytium ventriculaire** formant la paroi des deux ventricules. Les oreillettes et les ventricules sont séparés par un **tissu conjonctif fibreux** entourant les orifices valvulaires qui les font communiquer.

Système de conduction du cœur

Le cœur est doté de deux systèmes de conduction spécialisés :

1. Le **nœud sinusal**, ou **nœud sino-atrial** (S-A), qui génère les impulsions provoquant les contractions rythmiques du muscle cardiaque.

2. Un **système de conduction** spécialisé, constitué d'un **réseau internodal**, conduisant l'impulsion du nœud S-A au nœud atrio-ventriculaire (A-V) ; du **nœud A-V** dans

Les **fibres de Purkinje** sont des faisceaux de fibres cardiaques conductrices qui s'étendent depuis le nœud atrio-ventriculaire. On les trouve sous l'endocarde revêtant le septum interventriculaire. Les fibres de Purkinje se distinguent des cardiocytes ordinaires par leur **localisation**, leur **grande taille** et la **faible coloration de leur cytoplasme** (contenant du glycogène).

La **couche de tissu conjonctif sous-endocardique** est constituée de fibres de collagène et élastiques synthétisées par des fibroblastes. Cette couche contient de petits vaisseaux sanguins, des nerfs et des faisceaux du système de conduction (**fibres de Purkinje**). La couche sous-endocardique n'existe ni au niveau des muscles papillaires, ni au niveau des cordages tendineux qui s'insèrent sur l'extrémité libre des valves mitrale et tricuspide.

Endocarde
(revêtement cellulaire endothélial)

Figure 12-3

Les cardiocytes auriculaires contiennent des granulations de stockage limitées par une membrane ainsi qu'un appareil de Golgi et un réticulum endoplasmique rugueux plus développés que ceux de leurs homologues ventriculaires. La densité de ces granulations dans les cellules auriculaires peut être perturbée par des variations de l'absorption de sodium et d'eau.
Les granulations cellulaires auriculaires (flèches) contiennent une hormone polypeptidique puissante, appelée **facteur atrial natriurétique (ANF)** qui stimule la diurèse (Gr. *diourein*, uriner) et la natriurèse (Lat. *natrium*, sodium + Gr. *diourein*). L'ANF permet également le relâchement du muscle cardiovasculaire en s'opposant aux actions de la **vasopressine** (un polypeptide libéré par la neurohypophyse) et de l'**angiotensine** II (un peptide dérivé du catabolisme de l'**angiotensinogène** — protéine produite par le foie et libérée dans le sang systémique — induit par la **rénine**). L'ANF empêche la réabsorption de sodium et d'eau provoquant une **hypervolémie** (augmentation anormale du volume du fluide en circulation dans l'organisme) et une hypertension pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque. L'augmentation de la pression à travers la paroi auriculaire semble être le principal stimulus de la libération d'ANF sous forme de prohormone. Dès sa sortie de la cellule auriculaire, la prohormone ANF subit une coupure enzymatique rapide pour produire la principale forme circulante d'ANF.

lequel l'influx auriculaire est délayé avant d'atteindre les ventricules ; le **faisceau atrio-ventriculaire** qui conduit l'impulsion des oreillettes aux ventricules ; et les **faisceaux gauche et droit des fibres de Purkinje** conduisant l'impulsion vers l'ensemble des ventricules (Figure 12-2).

Lorsqu'elles sont étirées, les cellules musculaires cardiaques de l'oreillette (cardiocytes auriculaires) sécrètent un peptide appelé **facteur atrial natriurétique** (Figure 12-3) qui stimule à la fois la diurèse et l'excrétion urinaire de sodium (natriurèse) en augmentant le débit de filtration glomérulaire. Par ce mécanisme, le volume sanguin est réduit et la distension des cardiocytes atriaux est soulagée.

Histologiquement (voir Figure 7-14 dans le Chapitre 7, Muscle), les cellules musculaires cardiaques individuelles ont un noyau central et sont reliées entre elles par des stries scalariformes. La présence de jonctions communicantes dans le segment longitudinal des stries scalariformes entre les cellules musculaires cardiaques ainsi connectées permet une libre diffusion des ions et une propagation rapide du potentiel d'action d'une cellule à l'autre. La résistance électrique est basse car les jonctions communicantes court-circuitent les composants **transversaux** des stries scalariformes (**jonctions adhérentes** et **desmosomes**).

Différences entre fibres musculaires cardiaques et fibres de Purkinje

Les **fibres de Purkinje** cheminent **sous l'endocarde** en recouvrant les deux côtés du septum interventriculaire (voir Figure 12-2). On peut les distinguer des fibres musculaires cardiaques car elles contiennent un **nombre réduit de myofibrilles situées à la périphérie de la fibre** et ont un **plus gros diamètre** ; de plus, elles donnent une réaction positive à l'**acétylcholinestérase** et contiennent beaucoup de **glycogène**. Les fibres de Purkinje perdent ces caractéristiques structurales lorsqu'elles fusionnent avec les fibres musculaires cardiaques. Comme ces dernières, les fibres de Purkinje sont striées et sont unies entre elles par des stries scalariformes atypiques.

Artères

Les artères conduisent le sang du cœur jusqu'aux capillaires. Elles stockent une partie du sang pompé au cours de chaque systole cardiaque pour assurer un flux continu à travers les capillaires lors de la diastole cardiaque.

Les artères comportent trois **tuniques** principales ou couches (Figure 12-4) :

1. L'**intima** est la tunique la plus interne. Elle est constituée d'un **revêtement endothélial** (en continuité avec l'endocarde, le revêtement interne du cœur), d'une couche

Figure 12-5

Aorte (colorée par l'hématoxyline-éosine)

Aorte (coloration pour l'élastine de Verhoeff)

À partir du cœur vers les capillaires, on peut classer les artères en trois groupes principaux : (1) de **grosses artères élastiques** ; (2) des **artères musculaires de taille moyenne** (voir Figure 12-4) ; et (3) de **petites artères** ou **artérioles**.

Les grosses artères élastiques sont des vaisseaux de conduction

L'**aorte** et ses plus grosses branches (le tronc artériel **brachio-céphalique** et les artères **carotides primitives, sous-clavières** et **iliaques primitives**) sont des **artères élastiques** (Figure 12-5). Ce sont des **artères de conduction** car elles conduisent le sang du cœur vers des **artères de distribution** de taille moyenne.

Les grosses artères élastiques ont deux caractéristiques essentielles : (1) Elles reçoivent du cœur du sang à haute pression. (2) Elles doivent assurer une circulation sanguine continue alors que le cœur exerce un mouvement de pompage intermittent. Du fait de leur distension au cours de la systole et de leur relâchement lors de la diastole, les artères élastiques peuvent maintenir un flux sanguin continu en dépit de l'action de pompage intermittent du cœur.

L'**intima** des artères élastiques est constituée d'un endothélium et de tissu conjonctif sous-endothélial.

La **média** contient une grande quantité de **gaines élastiques fenêtrées** ainsi que des faisceaux de cellules musculaires lisses s'infiltrant à travers les étroits espaces situés entre les lamelles élastiques. On trouve des fibres de collagène dans toutes les tuniques mais plus particulièrement dans l'adventice. Nous avons vu dans le Chapitre 4, Tissu conjonctif, que les cellules musculaires lisses peuvent synthétiser **à la fois des fibres élastiques et des fibres de collagène**. On observe des vaisseaux sanguins (**vasa vasorum**), des nerfs (**nervi vasorum**) et des **lymphatiques** dans l'adventice des grosses artères élastiques.

Application clinique : anévrysmes aortiques

Les deux principaux types d'anévrysmes aortiques sont l'**anévrysme syphilitique** (relativement rare de nos jours du fait de la diminution de l'incidence de la maladie ; n.d.t. : et habituellement de siège thoracique) et l'**anévrysme abdominal**. Ce dernier est dû à une faiblesse de la paroi aortique fragilisée par l'athérosclérose (voir Figure 12-14). Les anévrysmes aortiques génèrent des « murmures » liés aux turbulences du sang dans le segment aortique dilaté. La rupture de l'anévrysme en est une complication sévère, mettant en jeu le pronostic vital à très court terme.

Rappelez-vous notre discussion sur le **syndrome de Marfan** (voir Chapitre 4, Tissu conjonctif), une maladie autosomique dominante associant un anévrysme aortique disséquant à des anomalies squelettiques et oculaires due à des mutations du gène de la fibrilline 1. Les fibrillines sont les composants majeurs des fibres élastiques de l'aorte, du périoste et du ligament suspenseur du cristallin.

Les artères musculaires de taille moyenne sont des vaisseaux de distribution

Il existe une transition progressive entre les grosses artères, les artères de taille intermédiaire et les petites artères et artérioles. Les artères de taille moyenne sont des **vaisseaux de distribution**, permettant une distribution sélective du sang aux différents organes en fonction de leurs besoins. Les artères radiale, tibiale, poplitée, axillaire, splénique, mésentérique et intercostales sont des exemples d'artères de taille moyenne. Leur diamètre est d'environ 3 mm ou plus.

L'**intima** est constituée de trois couches : (1) l'**endothélium**, (2) le **sous-endothélium** et (3) la **limitante élastique interne** (voir Figure 12-4).

La limitante élastique interne est une bande fenêtrée de fibres élastiques qui apparaissent souvent plissées sur les coupes de tissu fixées à cause de la contraction de la couche de cellules musculaires lisses (média).

La **média** contient beaucoup moins de composants élastiques et plus de fibres musculaires lisses que dans les grosses artères. Dans les plus gros vaisseaux de ce groupe, on peut observer une **limitante élastique externe** à la jonction entre la média et l'adventice.

Les artérioles sont des vaisseaux de résistance

Les artérioles sont les branches terminales du système artériel. Les artérioles régulent la distribution du sang dans les différents lits capillaires par **vasoconstriction** et **vasodilatation** de régions localisées. Dans les artérioles, il existe une contraction partielle (**tonus**) du muscle lisse vasculaire. Les artérioles ont une structure adaptée à la vasoconstriction et à la vasodilatation car leurs parois contiennent des fibres musculaires lisses à disposi-

tion circulaire. Les artérioles sont considérées comme des **vaisseaux de résistance** et sont les principales responsables du maintien de la pression sanguine systémique (Figure 12-6).

Le diamètre des artérioles et des petites artères varie de 20 à 130 µm. Du fait de l'étroitesse de leur lumière, ces vaisseaux peuvent se collaber pour produire une forte résistance au courant sanguin. L'**intima** possède un endothélium, un sous-endothélium et une limitante élastique interne. La **média** est formée de deux à cinq couches de cellules musculaires lisses concentriques. L'**adventice**, ou tunique externe, contient du tissu collagène lâche qui attache le vaisseau à son environnement.

Le segment situé au-delà de l'artériole proprement dite est la **métartériole**, branche terminale du système artériel. Elle est constituée d'une couche de cellules musculaires lisses, souvent **discontinue**, et représente un important régulateur local du débit sanguin.

Les capillaires sont des vaisseaux d'échanges

Les capillaires sont des tubes extrêmement fins formés par une unique couche de **cellules endothéliales** hautement perméables entourées d'une lame basale. Le diamètre d'un capillaire varie de 5 à 10 µm, suffisamment large pour laisser passer un globule rouge et suffisamment fin (0,5 µm) pour laisser diffuser les gaz.

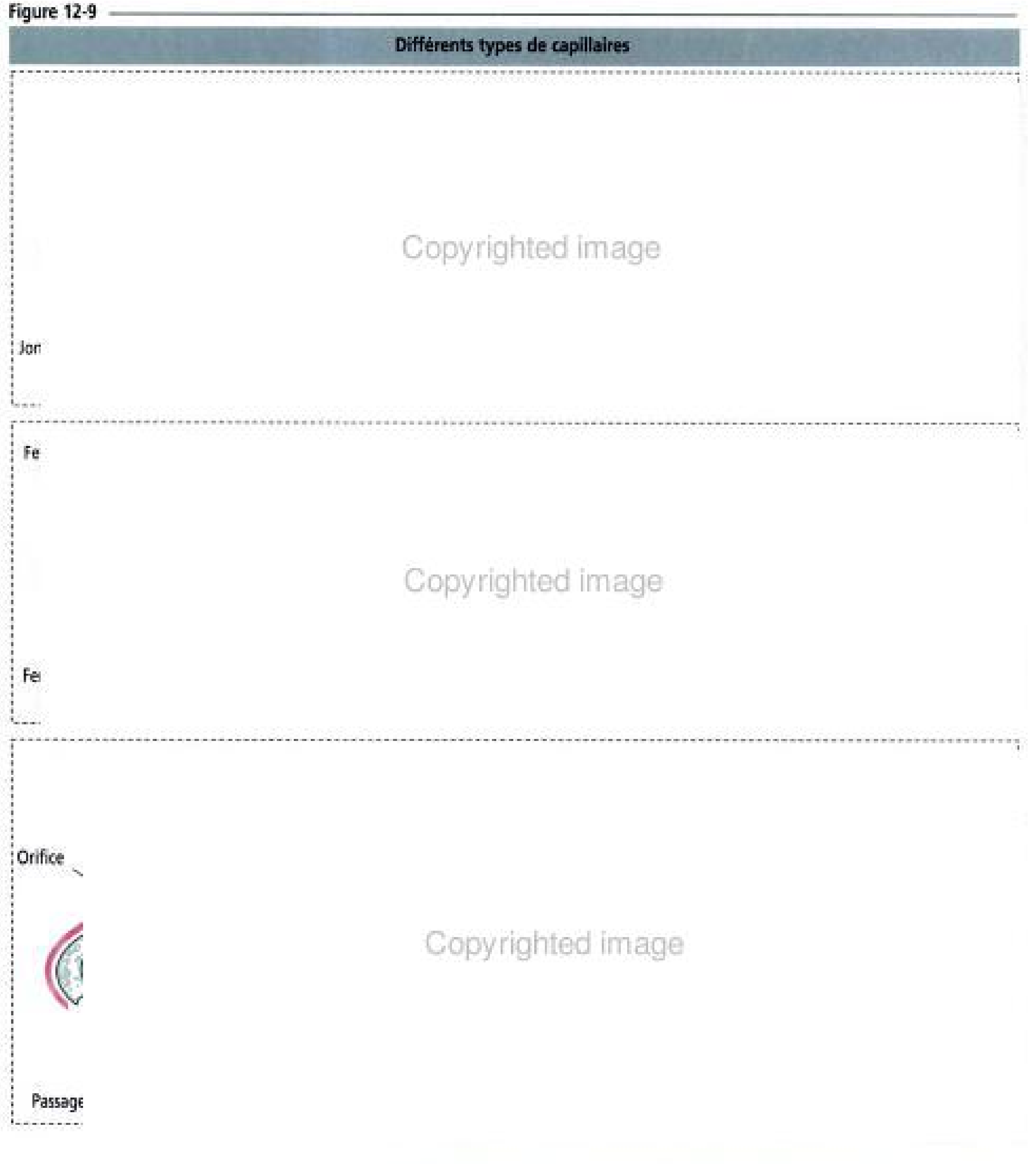
Le lit **microvasculaire**, siège de la **microcirculation** (Figure 12-7) est constitué de l'**artériole terminale** (et **métartériole**), du **lit capillaire** et des **veinules post-capillaires**. Le lit capillaire est formé de capillaires relativement larges (appelés **canaux préférentiels** ou **principaux**), où le débit sanguin est **continu**, et de petits capillaires, appelés **capillaires vrais** , dans lesquels le débit sanguin est **intermittent**.

La quantité de sang qui pénètre dans le lit microvasculaire est régulée par la contraction des fibres musculaires lisses des **sphincters précapillaires** situés au niveau où les capillaires vrais naissent de l'artériole terminale ou de la métartériole. La circulation

Figure 12-8

Figure 12-9

Différents types de capillaires

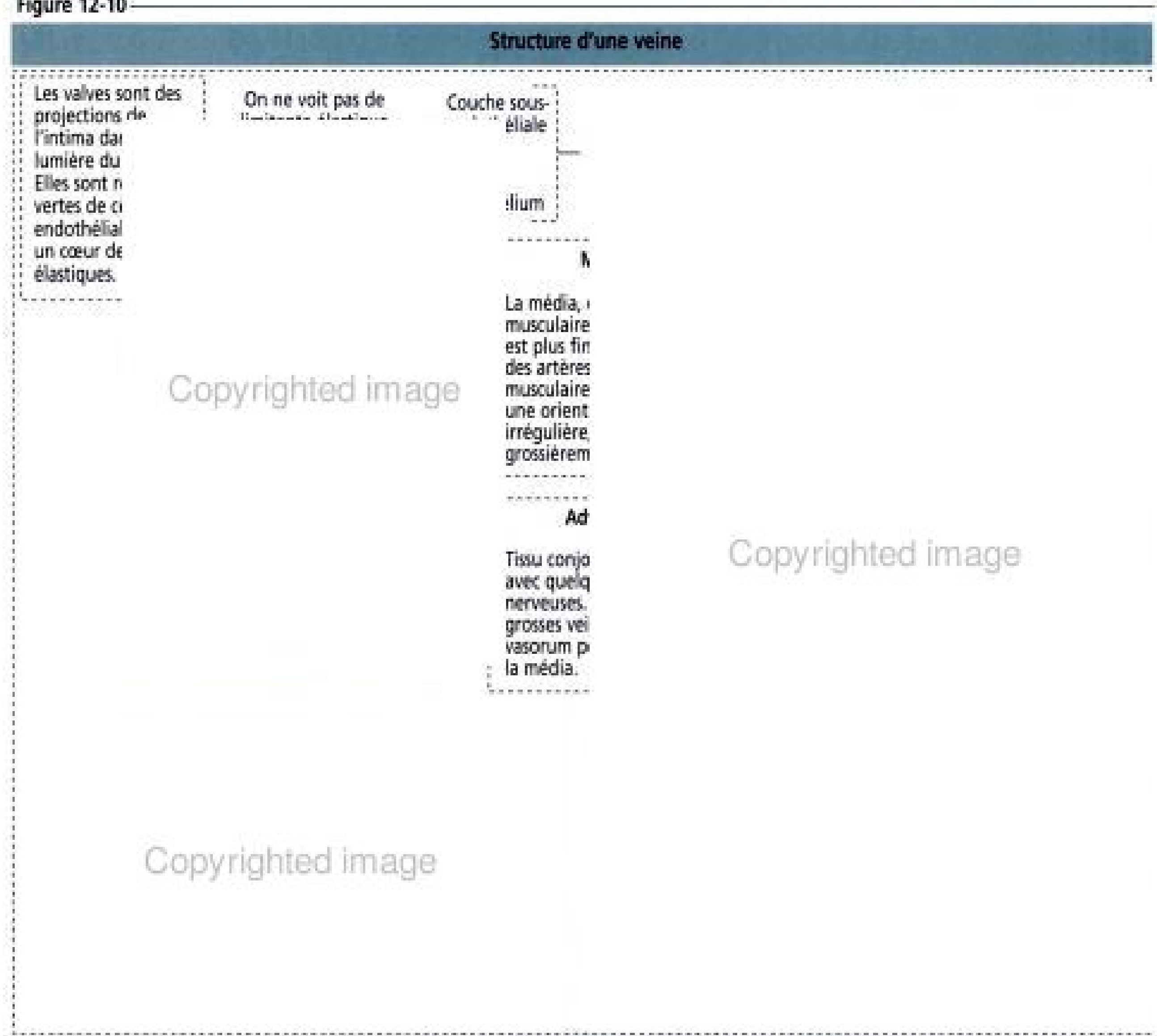


capillaire peut être court- circuitée par des canaux (**canaux de traverse**) reliant les artérioles terminales aux veinules post-capillaires.

Lorsque les besoins fonctionnels diminuent, la plupart des sphincters précapillaires se ferment, refoulant le courant sanguin dans les canaux principaux. Les **shunts artério-veineux**, ou anastomoses, sont des connections directes entre les artérioles et les veinules post-capillaires court-circuitant le lit microvasculaire.

La disposition tridimensionnelle de la microvascularisation varie d'un organe à l'autre. Les conditions tissulaires locales (concentration en nutriments, en métabolites et autres substances) peuvent contrôler localement le débit sanguin dans de petites portions d'une région tissulaire.

Figure 12-10



Les trois types de capillaires : continus, fenêtrés et discontinus

Il existe trois types morphologiques de capillaires (Figures 12-8 et 12-9) : les capillaires **continus**, **fenêtrés** et **discontinus (sinusoïdes)**.

Les **capillaires continus** sont limités par un endothélium pavimenteux simple continu et une lame basale. On peut trouver des **péricytes** entre l'endothélium et la lame basale. Les péricytes sont des cellules non différenciées qui ressemblent à des cellules musculaires lisses modifiées et qui se répartissent au hasard, en étroit contact avec la lame basale. Les cellules endothéliales sont unies par des jonctions serrées et le transport des fluides et des solutés est assuré par des **cavéoles** et des **vésicules de pinocytose**. On trouve des capillaires continus dans le cerveau, le muscle, la peau, le thymus et le poumon.

Les **capillaires fenêtrés** possèdent des **pores**, ou **fenestrations**, avec ou sans **diaphragme**. Les capillaires fenêtrés avec diaphragme s'observent dans l'intestin, les glandes endocrines et autour des tubules rénaux. Les capillaires fenêtrés sans diaphragme sont caractéristiques du glomérule rénal. Dans ce cas particulier, la lame basale constitue une importante barrière de diffusion, comme nous le verrons dans le Chapitre 14, Appareil urinaire.

Les **capillaires discontinus** sont caractérisés par un revêtement endothélial et une lame basale incomplets, avec des **orifices** ou des **brèches** entre et à l'intérieur des cellules endothéliales.

On trouve des capillaires discontinus et des sinusoïdes là où une étroite relation entre le sang et le parenchyme est nécessaire (dans le foie et la rate, par exemple).

Les veines sont des vaisseaux de grande capacité et servent de réservoirs

Le système veineux commence là où se termine le lit capillaire par une **veinule post-capillaire** dont la structure ressemble à celle des capillaires continus mais avec une lumière plus large. Les veinules post-capillaires, site préféré des cellules sanguines pour migrer dans les tissus selon un processus appelé **diapédèse** (Gr. *dia*, à travers ; *pedan*, sauter), sont des tubes de cellules endothéliales soutenues par une lame basale et une adventice de fibres de collagène et de fibroblastes.

Dans les tissus lymphatiques, les cellules endothéliales sont plus hautes. Les **veinules à endothélium haut sont associées au mécanisme du *homing* des lymphocytes dans les organes lymphoïdes** (voir Chapitre 10, Système immunitaire).

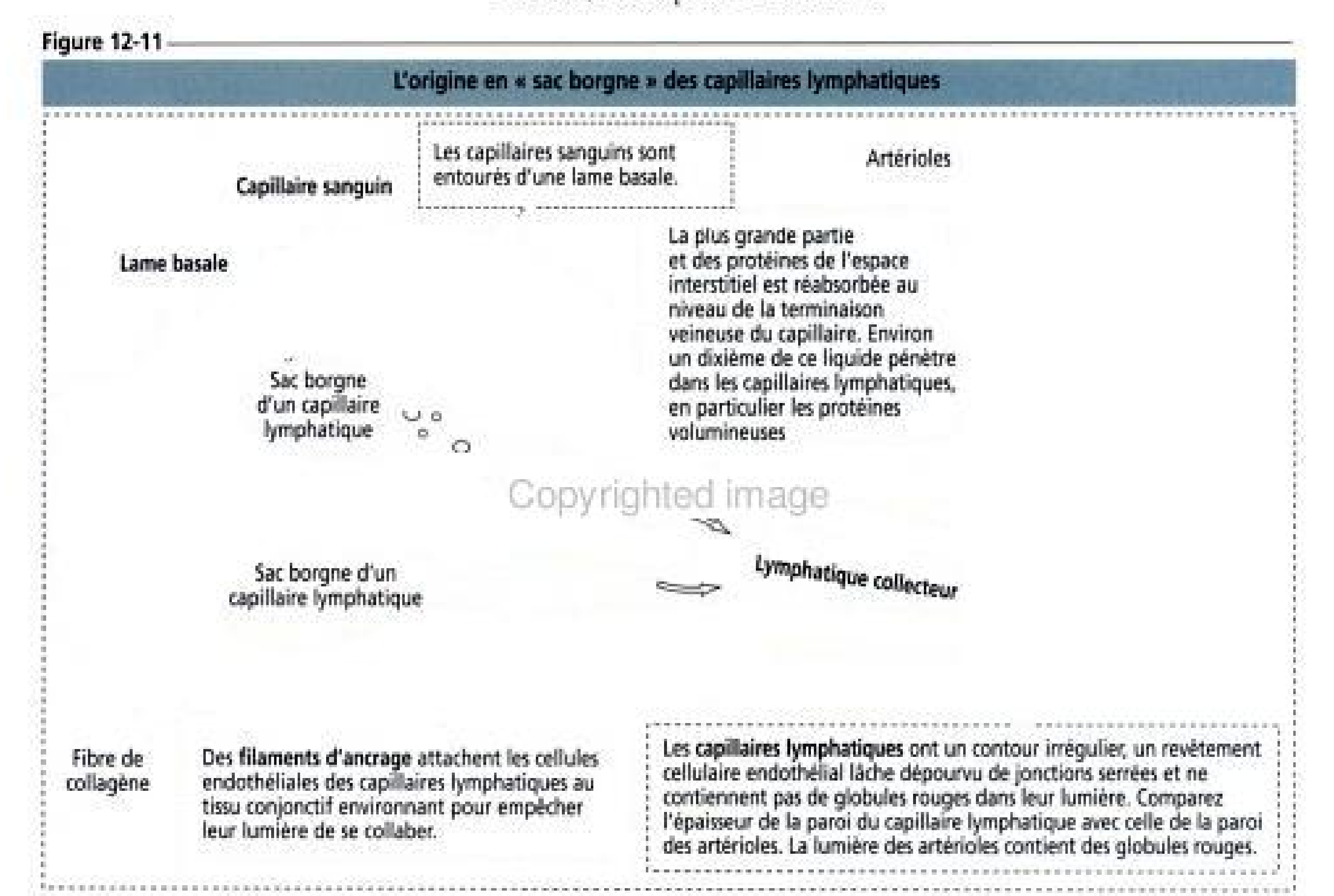
Les veinules post-capillaires convergent pour former les **veinules musculaires** qui fusionnent pour former les **veinules collectrices**, aboutissant à une série de **veines** de diamètre progressivement croissant.

Les veines ont une paroi relativement fine par rapport aux artères de même calibre (Figure 12-10). La haute capacité des veines peut être attribuée à la capacité de distension de leur paroi (**vaisseaux compliants**), et le volume de sang contenu est de ce fait important par rapport au volume des veines. Une petite augmentation de la pression intraluminale se traduit par une forte augmentation du volume de sang contenu.

Comme les artères, les veines sont constituées de tuniques. Cependant, la distinction entre la média et l'adventice est souvent peu évidente. La lumière est bordée par un endothélium et une lame basale sous-jacente. **On n'observe pas de limitante élastique interne distincte.**

La **tunique musculaire**, ou **média**, est plus fine, et les cellules musculaires lisses ont une orientation irrégulière, grossièrement circulaire. On observe une orientation longitudinale dans la veine iliaque, la veine brachio-céphalique, les veines caves supérieure et inférieure, la veine porte et la veine rénale.

Figure 12-11



L'**adventice** est constituée de fibres de collagène, de fibroblastes et de quelques fibres nerveuses. Dans les grosses veines, des vasa vasorum pénètrent dans la paroi.

Les veines se caractérisent par la présence de **valvules** empêchant le reflux du sang. Une valve est une expansion de l'intima dans la lumière, recouverte de cellules endothéliales et renforcée par des fibres élastiques et de collagène (n.d.t. : une valvule est formée de valves).

Vaisseaux lymphatiques

Les **capillaires lymphatiques** constituent des réseaux dans les espaces tissulaires et commencent sous forme de tubes dilatés dont l'extrémité est fermée (tubes borgnes), près des capillaires sanguins (Figure 12-11). Les capillaires lymphatiques collectent le fluide tissulaire, la **lymphe**. Les contractions musculaires ouvrent des espaces entre les cellules endothéliales lymphatiques, **dépourvues de jonctions serrées**, permettant le passage de protéines (albumine) et de molécules volumineuses qui regagnent ensuite la circulation sanguine, par pression tissulaire, via deux troncs principaux : (1) le volumineux **canal thoracique** à gauche et (2) le **canal lymphatique droit** plus petit.

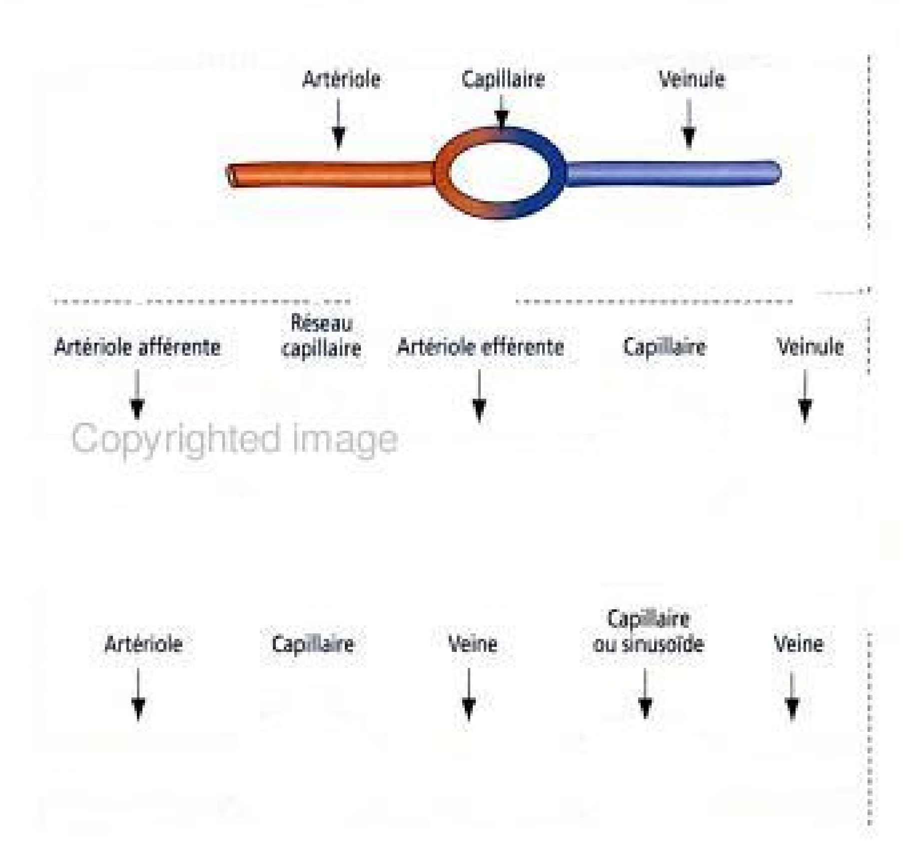
Les ganglions lymphatiques sont répartis tout au long du trajet des vaisseaux lymphatiques pour filtrer la lymphe avant qu'elle n'atteigne les canaux thoracique et lymphatique droit. Un total de 2 à 3 litres de lymphe est produit chaque jour.

La paroi d'un **capillaire lymphatique** est constituée d'une seule couche de cellules endothéliales **dépourvue de lame basale continue**. Des faisceaux de filaments amarrent l'endothélium au tissu conjonctif environnant. **On trouve des capillaires lymphatiques dans la plupart des tissus, excepté au niveau du cartilage, de l'os, des épithéliums, du système nerveux central, de la moelle osseuse et du placenta.**

Les **vaisseaux lymphatiques les plus gros** possèdent trois couches, analogues à celles des petites veines, mais une lumière plus large.

L'**intima** est constituée d'un endothélium et d'une fine couche sous-endothéliale de tissu conjonctif.

Figure 12-12



La **média** contient quelques cellules musculaires lisses disposées de façon concentrique, séparées par des fibres de collagène.

L'**adventice** est un tissu conjonctif contenant des fibres élastiques.

Comme les veines, les vaisseaux lymphatiques possèdent des **valvules**, mais en plus grand nombre. La structure du **canal thoracique** est analogue à celle d'une veine de taille moyenne mais sa couche musculaire (média) est plus développée.

Application clinique : œdème

Un œdème survient lorsque le volume du liquide interstitiel augmente et dépasse les capacités de drainage des vaisseaux lymphatiques, ou en cas de blocage mécanique de l'un d'entre eux. Le tissu sous-cutané peut accumuler du liquide interstitiel, ce qui provoque un œdème cliniquement perceptible.

Chez les patients ayant des lésions étendues des capillaires (grands brûlés), le liquide intravasculaire et les protéines plasmatiques gagnent l'espace interstitiel. L'accumulation de protéines dans le compartiment interstitiel provoque l'augmentation de la pression oncotique, aboutissant à une perte liquidienne supplémentaire liée une force osmotique plus importante à l'extérieur du lit capillaire.

Organisations particulières des capillaires : glomérule et systèmes portes

En général, le sang provenant d'une artériole circule dans un réseau capillaire et se draine dans une veinule. Il existe deux types de systèmes capillaires spécialisés qui diffèrent de cette configuration générale (Figure 12-12) : (1) le **glomérule** et (2) le **système porte**.

Au niveau du rein, une **artériole afférente** se draine dans un réseau capillaire appelé le **glomérule**. Les capillaires glomérulaires fusionnent pour former une **artériole efférente**, qui se ramifie en un autre réseau capillaire appelé **vasa recta**. Les vasa recta entourent les branches de l'anse de Henlé et jouent un rôle important dans la formation de l'urine. Le système glomérulaire est essentiel à la filtration du sang dans le corpuscule rénal (voir Chapitre 14, Appareil urinaire).

Dans le **système porte**, les capillaires intestinaux sont drainés par la veine porte vers le foie. Dans le **foie**, la veine porte se ramifie en sinusoïdes veineux cheminant entre les cordons d'hépatocytes. Le sang circule des sinusoïdes vers une veine collectrice avant de retourner au cœur par la veine cave inférieure.

Il existe un système porte semblable au niveau de l'hypophyse. Des veinules relient le plexus sinusoïdal primaire de l'hypothalamus (éminence médiane) au plexus secondaire du lobe antérieur de l'hypophyse, formant le **système porte hypophysaire**. Ce système transporte les facteurs libérés par l'hypothalamus pour stimuler la sécrétion d'hormones dans le courant sanguin par les cellules de l'hypophyse antérieure.

Régulation du courant sanguin par les cellules endothéliales

Contrairement à ce que l'on croit en général, on ne peut plus considérer actuellement que l'endothélium n'est qu'un épithélium pavimenteux simple bordant les vaisseaux sanguins. Outre leur capacité de permettre le passage de molécules et de gaz et de retenir les globules rouges et les grosses molécules, les cellules endothéliales produisent des **substances vaso-actives** qui peuvent induire la contraction et le relâchement de la paroi vasculaire musculaire lisse (Figure 12-13).

L'**oxyde nitrique**, synthétisé par les cellules endothéliales à partir de L-arginine après stimulation par l'acétylcholine ou d'autres agents, active la guanylate-cyclase et, de ce fait, la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui induit le **relâchement** des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. L'**endothéline 1** est un peptide **vasoconstricteur** très puissant produit par les cellules endothéliales.

La **prostacycline**, synthétisée à partir de l'acide arachidonique sous l'action de la cyclo-oxygénase et de la prostacycline-synthase dans les cellules endothéliales, provoque le relâchement des cellules musculaires lisses vasculaires par l'intermédiaire de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

L'endothélium joue un **rôle passif** dans les échanges transcapillaires de solvants et de solutés par **diffusion**, **filtration** et **pinocytose**. La perméabilité des cellules endothéliales capillaires est spécifique du tissu auquel elles appartiennent. Par exemple, les sinusoïdes hépatiques sont plus perméables à l'albumine que les capillaires du glomérule rénal. De plus, il existe une perméabilité topographique. Par exemple, les cellules endothéliales de

LDL

Média (cellules musculaires lisses et lamelles élastiques)

Limitante élastique interne

Espace sous-endothélial constitué de tissu conjonctif et de fibres

Macrophage

Fibroblaste

La surface de l'endothélium est lisse mais la région recouvrant l'espace sous-endothélial lésé est bosselée.

nécrose
lls

Une plaque ipides) est formée

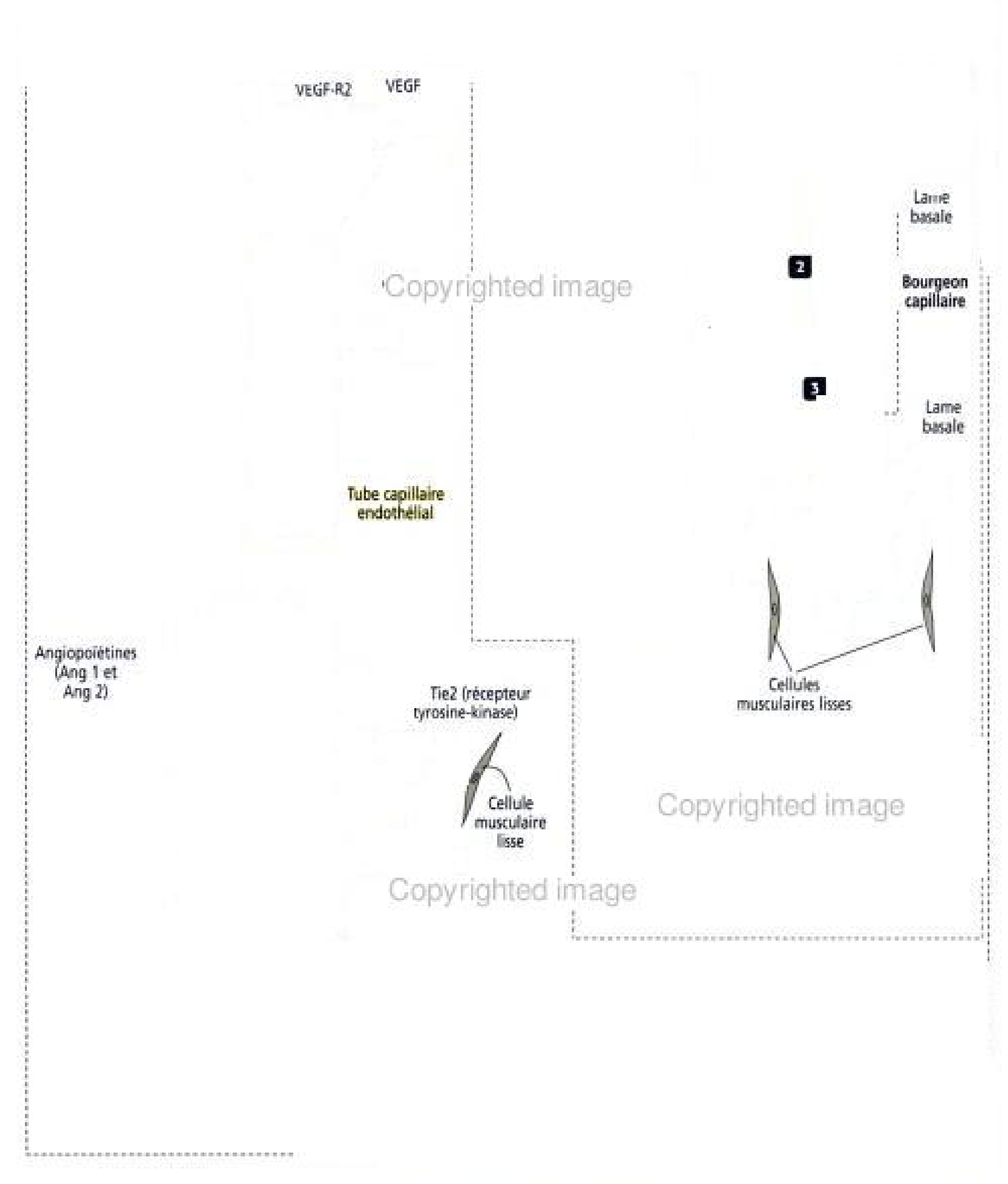
Des lipides libres s'accumulent dans l'espace sous-endothélial

La limitante élastique interne est interrompue par la plaque d'athérome

Les cellules musculaires lisses qui ont proliféré déposent des fibres de collagène qui compriment les cellules de la média, provoquant leur atrophie.

Calcification de la plaque d'athérome

Le collagène — produit par les cellules musculaires lisses — infiltre et remplace les cellules musculaires lisses restantes de la média



dans l'intima — est appelé **athérosclérose** (Figure 12-14). L'athérosclérose s'observe souvent dans les artères supportant une forte pression. L'athérosclérose n'affecte pas les veines.

L'athérosclérose est corrélée au taux sérique de cholestérol ou de **LDL** (*low density lipoprotein*). Un déficit génétique du métabolisme lipoprotéique (**hypercholestérolémie**



familiale) est associé à une athérosclérose et à la survenue d'un infarctus du myocarde chez le très jeune adulte. Rappelez-vous notre discussion précédente (voir Cytomembranes, dans le Chapitre 2, Glandes exocrines) sur le fait que l'hypercholestérolémie familiale est provoquée par un déficit en récepteur du LDL, provoquant une augmentation du LDL dans le sang circulant. À l'inverse du LDL, la **lipoprotéine de haute densité** (HDL, ***high-density lipoprotein***) transporte le cholestérol vers le foie pour qu'il soit excrété dans la bile (voir la section consacrée à la vésicule biliaire dans le Chapitre 17, Glandes exocrines du tube digestif, foie et voies biliaires ; mécanisme d'excrétion du cholestérol).

Les plaques d'athérome font saillie dans la lumière, fragilisant la média sous-jacente, et subissent une série de complications qui font le lit de la **thrombose**. Les principaux vaisseaux atteints sont l'**aorte abdominale** et les artères **coronaires** et **cérébrales**. L'**artériosclérose coronarienne** est à l'origine de l'**angine de poitrine** et d'**infarctus du myocarde** lorsque les lésions artérielles se compliquent de thrombose. L'athérothrombose des vaisseaux cérébraux est la cause majeure d'**infarctus cérébral**, appelé attaque, l'une des causes les plus fréquentes de maladies neurologiques. L'artériosclérose de l'aorte abdominale aboutit à un **anévrysme aortique abdominal**, une dilatation qui peut se rompre provoquant une hémorragie massive fatale.

Morphogenèse vasculaire : facteur de croissance endothélial vasculaire et angiopoïétines

Le système vasculaire est formé par deux processus (Figure 12-15) :

1. La **vasculogenèse**, processus initié par la coalescence des **progéniteurs endothéliaux vasculaires** libres et migrant, ou angioblastes, au cours de l'**embryogenèse**, pour former un **réseau vasculaire primitif dans les vaisseaux du sac vitellin** et **les vaisseaux axiaux du tronc**. La vasculogenèse est essentielle à la survie de l'embryon. Les cellules

endothéliales embryonnaires artérielles et veineuses diffèrent sur le plan moléculaire : l'**éphrine-B2** et son récepteur sont exprimés par les vaisseaux artériels ; l'**éphrine-B4** est exprimée par les vaisseaux veineux.

2. L'**angiogenèse**, processus initié dans un **vaisseau préexistant** et observé à la fois chez l'embryon et chez l'adulte. Chez l'adulte, l'angiogenèse s'observe au cours du cycle menstruel, de la croissance placentaire, de la cicatrisation et des réactions inflammatoires. Comme nous le verrons plus bas, l'angiogenèse tumorale est une forme spécifique d'angiogenèse dont les implications cliniques sont importantes.

Les cellules endothéliales sont impliquées à la fois dans la vasculogenèse et dans l'angiogenèse. Les cellules endothéliales migrent, prolifèrent et s'assemblent en tubes pour contenir le sang. Des cellules péri-endothéliales (cellules musculaires lisses, péricytes et fibroblastes) sont recrutées pour entourer les tubes endothéliaux nouvellement formés.

Les molécules suivantes sont essentielles dans la morphogenèse vasculaire : (1) **Tie 2**, un récepteur de type tyrosine-kinase qui module une cascade de signalisation nécessaire à l'induction ou à l'inhibition de la prolifération des cellules endothéliales ; (2) les **facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire** (VEGFs), ayant une affinité de liaison pour deux récepteurs différents, **VEGF-R1** et **VEGF-R2**, présents à la surface des cellules endothéliales ; (3) les **angiopoïétines** 1 et 2 (**Ang** 1 et **Ang** 2), ayant une affinité de liaison pour **Tie** 2.

Ang 1 contrôle la maturation vasculaire. En l'absence de VEGF, Ang 2 bloque les effets d'Ang 1, se traduisant soit par le remodelage, soit par l'apoptose des cellules endothéliales. Ang 2 n'est exprimé que par l'ovaire, l'utérus et le placenta, trois tissus dans lesquels l'angiogenèse est liée à la physiologie de la reproduction chez la femme.

Application clinique : angiogenèse tumorale

Dans le Chapitre 4, Tissu conjonctif, nous avons traité de la biologie moléculaire au cours de l'envahissement tumoral. Nous avons brièvement mentionné que les tumeurs sécrètent des **facteurs angiogéniques** pour augmenter la vascularisation et la nutrition de la tumeur en phase invasive. Ces facteurs angiogéniques sont analogues à ceux produits au cours de la réparation normale d'une plaie. De plus, nous avons souligné le fait que les vaisseaux néoformés facilitent la dissémination des cellules tumorales à distance (**métastases**).

Certaines tumeurs peuvent libérer des **peptides anti-angiogéniques** qui empêchent leurs métastases de recruter des vaisseaux sanguins. Deux peptides anti-angiogéniques ont été isolés (Figure 12-16) : (1) l'**angiostatine**, un produit du catabolisme du **plasminogène** ; et (2) l'**endostatine**, un peptide provenant du catabolisme du **collagène de type XVIII**. Lorsqu'on les administre à la souris, ces peptides peuvent ralentir ou stopper la croissance de tumeurs constituées.

L'angiostatine se fixe sur l'**adénosine triphosphate (ATP)-synthase**, une enzyme présente à la surface des cellules endothéliales. Cette enzyme n'existe pas à la surface d'autres cellules. L'ATP-synthase synthétise de l'ATP. Lorsque l'angiostatine se fixe sur l'ATP-synthase, son activité enzymatique est bloquée et empêche vraisemblablement la croissance des vaisseaux sanguins. Les cellules endothéliales prospèrent dans un environnement pauvre en oxygène et dépendent de l'activité de l'ATP-synthase pour s'alimenter en énergie.

13. APPAREIL RESPIRATOIRE

Organisation générale de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire est constitué de trois parties principales ayant chacune une fonction propre :

1. Une **partie assurant la conduction de l'air.**
2. Une **partie respiratoire** où se déroulent les échanges gazeux entre le sang et l'air.
3. Un **mécanisme de ventilation**, assuré par les mouvements d'inspiration et d'expiration de la cage thoracique.

La **partie assurant la conduction de l'air** comporte, de l'extérieur vers l'intérieur, les **fosses nasales** et les **sinus associés**, le **nasopharynx**, l'**oropharynx**, le **larynx**, la **trachée**, les **bronches** et les **bronchioles**. L'oropharynx participe également au transport des aliments. Cette **partie conductrice** constitue un passage pour l'air inhalé et rejeté à l'intérieur et à l'extérieur de la partie respiratoire.

La **partie respiratoire** est composée successivement des **bronchioles respiratoires**, des **canaux alvéolaires**, des **sacs alvéolaires** et des **alvéoles**. Sa principale fonction est de permettre les échanges de gaz entre l'air et le sang.

Les bronchioles terminales et le territoire pulmonaire qu'elles desservent constituent un **lobule pulmonaire**, composé de plusieurs **acini pulmonaires.**

Un **acinus pulmonaire** correspond à l'endroit où les **bronchioles terminales** se ramifient pour former des **bronchioles respiratoires.** Un acinus respiratoire est une structure de forme triangulaire dont l'apex est occupé par les bronchioles respiratoires et la base par leurs ramifications : les canaux alvéolaires, les sacs alvéolaires et les alvéoles.

La respiration implique la participation d'un **mécanisme de ventilation.** L'entrée (inspiration) et la sortie (expiration) de l'air se font à l'aide de quatre éléments :

1. La **cage thoracique.**
2. Les **muscles intercostaux** associés.
3. Le **diaphragme.**
4. Le **tissu conjonctif élastique du poumon.**

Fosses nasales et sinus paranasaux

Les fosses nasales et les sinus paranasaux constituent une vaste étendue pour : (1) le réchauffement et l'humidification de l'air, et (2) la filtration des particules de poussière présentes dans l'air inspiré. De plus, le toit de chaque fosse nasale et une partie du cornet supérieur contiennent une **muqueuse olfactive** spécialisée.

Les fosses nasales, séparées par un **septum**, comprennent chacune un **vestibule**, une **partie respiratoire** et une **région olfactive** (Figure 13-1).

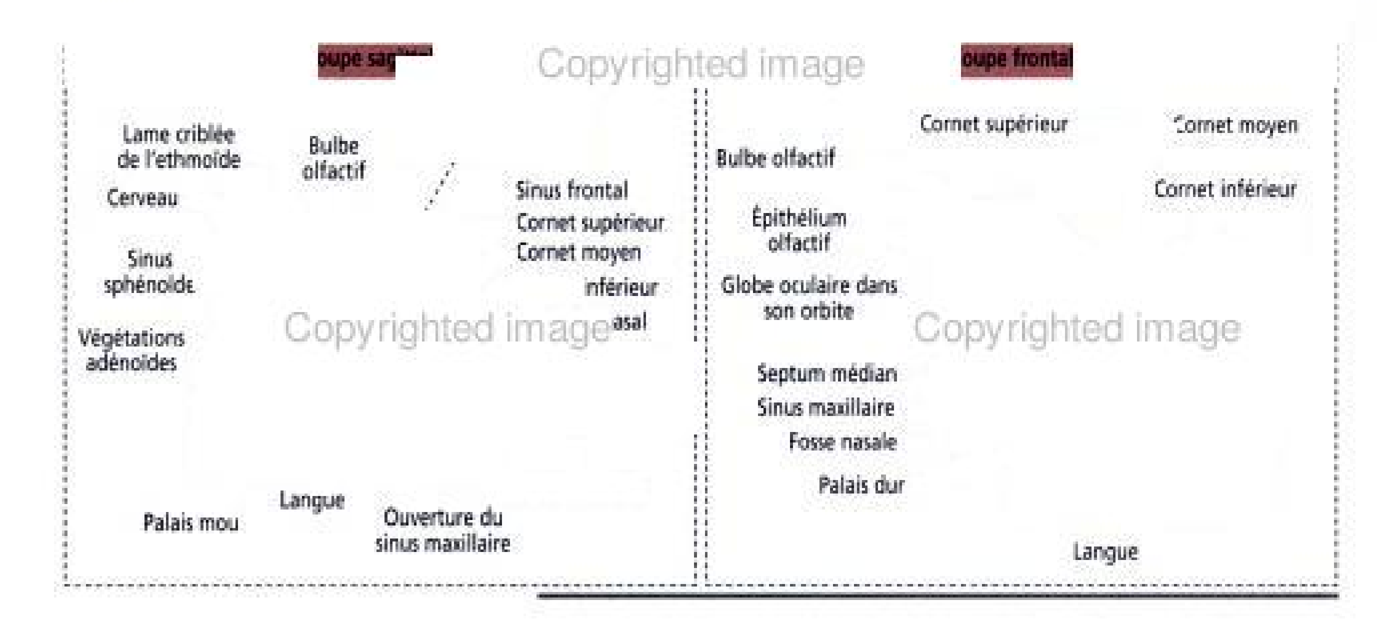
L'air pénètre par les **narines** dont la face externe est revêtue par un **épithélium pavimenteux kératinisé.** Au niveau du **vestibule**, l'épithélium devient **non kératinisé.**

La **partie respiratoire** est bordée par un **épithélium cilié pseudostratifié** comportant des **cellules caliciformes** reposant sur un chorion constitué de tissu conjonctif contenant des **glandes séromuqueuses**. Le chorion est doté d'un **riche plexus veineux superficiel**, appelé **tissu caverneux** ou **érectile**. Le chorion est en continuité avec le périoste ou le périchondre de l'os ou du cartilage, respectivement, formant la paroi des fosses nasales.

Se projetant à partir de la paroi latérale vers l'intérieur de chaque fosse nasale, on observe trois plaques osseuses incurvées recouvertes d'une muqueuse : les **cornets supérieur, moyen** et **inférieur** (Ang. *conchae*, du Lat. *concha*, coquille).

Les sécrétions des cellules caliciformes et des glandes séromuqueuses maintiennent la surface muqueuse humide et humidifient l'air inspiré. Ce dernier est réchauffé par le sang dans le plexus veineux qui s'écoule dans la direction opposée à celle de l'air inspiré (**circulation à contre-courant**). La nature richement vascularisée de la muqueuse nasale, en particulier au niveau du septum antérieur, explique la survenue de saignements fréquents (**épistaxis**) après un traumatisme ou une inflammation aiguë (**rhinite**).

Figure 13-1



Les cornets provoquent une turbulence de l'air qui facilite le contact entre l'air et la couverture muqueuse revêtant la région respiratoire de chaque fosse nasale. Les particules contenues dans l'air sont retenues par le revêtement muqueux, transportées vers l'arrière jusqu'au nasopharynx grâce aux mouvements ciliaires puis dégluties avec la salive.

Les **sinus paranasaux** sont des cavités remplies d'air situées à l'intérieur des os du crâne. On distingue les sinus **maxillaires**, **frontaux**, **ethmoïdaux** et **sphénoïdaux**. Les sinus sont revêtus par un fin **épithélium cylindrique cilié pseudostratifié** dont le chorion contient quelques cellules caliciformes et quelques glandes. On ne trouve pas de tissu érectile dans les sinus paranasaux. Les sinus communiquent avec la fosse nasale par des orifices bordés par un épithélium analogue à celui de la fosse nasale principale. Les sinus ethmoïdaux s'ouvrent en dessous des cornets supérieurs et les sinus maxillaires sous les cornets moyens.

Nasopharynx

La partie postérieure des fosses nasales forme le nasopharynx, au niveau où le palais mou devient l'oropharynx.

Les **trompes d'Eustache**, s'étendant depuis l'oreille moyenne, s'ouvrent dans les parois latérales de l'oropharynx.

Le **nasopharynx** est bordé par un **épithélium cylindrique pseudostratifié** comme les fosses nasales, qui se transforme en **épithélium pavimenteux non kératinisant** au niveau de l'oropharynx. Sous l'épithélium nasopharyngé, on trouve d'abondantes **formations lymphoïdes associées aux muqueuses**, formant l'**anneau de Waldeyer**. Les **amygdales nasopharyngées** (**végétations adénoïdes**) se localisent dans les régions postérieure et supérieure du nasopharynx.

Épithélium olfactif

L'épithélium olfactif contient quatre types de cellules (Figures 13-2 et 13-3) : (1) des cellules basales ; (2) des **neurones olfactifs immatures** ou **en différenciation** ; (3) des neurones olfactifs **matures** (neurones bipolaires) ; et (4) des cellules de soutien ou cellules sustentaculaires.

Les **cellules basales** sont mitotiquement actives, produisant des cellules-filles qui se différencient d'abord en **neurones olfactifs immatures** puis en **neurones olfactifs matures**. Les neurones olfactifs continuent de proliférer chez l'adulte. La durée de vie d'un neurone olfactif primaire est d'environ 30 à 60 jours.

Le **neurone olfactif** est une cellule hautement polarisée (voir Figure 13-3). Sa **région apicale** en regard de la surface de la muqueuse forme une **terminaison renflée** munie de

13-2

Glande olfactive de Bowman

veineux du tissu vasculaire

vasculaires locales, une innervation autonome, peuvent l'épaisseur de la muqueuse, des modifications de débit aérien traversant les cavités

Épithélium respiratoire
Un **épithélium pseudostratifié,** comprenant des cellules cylindriques ou ciliées, au milieu desquelles on observe des cellules caliciformes et des cellules basales clairsemées.

Os du cornet supérieur

axones des neurones olfactifs ne sont pas myélinisés à de l'épithélium. Les groupes deviennent immédiatement par les cellules gliales dès qu'ils émergent de olfactif, formant des nerveux (appelés **filets** dans la

10 à 20 cils modifiés. La **région basale** donne naissance à un **prolongement axonique.** Plusieurs axones, provenant des neurones olfactifs primaires, traversent la **lame criblée**

sécrète des IgA qui dans la lumière

Ethmoïde

Des **axones** — entourés par une expansion cytoplasmique des cellules olfactives produisant de la myéline — perforent la lame criblée de l'ethmoïde dans le bulbe olfactif

Lame basale

Jonction serrée

Terminaison renflée de la dendrite

Cil modifié

Bordure de microvillosités



Complexe substance odorante-OBP lié à un récepteur de surface du cil modifié

Extrémités

Molécule

de l'ethmoïde et entrent en contact avec des neurones du **bulbe olfactif** pour établir les connections synaptiques appropriées.

Les glandes olfactives (appelées **glandes de Bowman**), situées sous l'épithélium, sécrètent un fluide séreux dans lequel les substances odorantes se dissolvent. Le fluide sécrétoire contient une protéine de liaison aux odeurs (*odorant-binding protein*, OBP)

Chorion (tissu con[...]
avec fibres é[...]

Épithélium pavimenteux stratifié

Cartilage élastique

Os hyoïde

Épiglotte

Cartilage thyroïde

Région sus-glottique

Épithélium cilié pseudostratifié

Muscles hyoïdiens

Glotte

s)

élium cilié
dostratifié

muqueuses

Hidden page

Hidden page

Le chorion contient des fibres élastiques. On observe du **mucus** et des **glandes séreuses** au niveau de la **sous-muqueuse**.

Figure 13-6

Segmentation de l'arbre bronchique intrapulmonaire

Après avoir pénétré dans le parenchyme pulmonaire, les bronches se divisent en bronches secondaires intrapulmonaires ; le poumon droit reçoit trois bronches secondaires intrapulmonaires ; le poumon gauche en reçoit deux. Les bronches secondaires intrapulmonaires se divisent en bronches tertiaires segmentaires, chacune desservant un **segment bronchopulmonaire**. Des subdivisions successives donnent naissance à de grosses et à de petites bronches sous-segmentaires. **Une bronchiole terminale dessert un lobule pulmonaire. Chaque bronchiole respiratoire — dérivant d'une bronchiole terminale — est à la base**

de cartilage hyalin, est entourée par un faisceau de fibres de tissu conjonctif entremêlées avec le périchondre.

2 Des faisceaux de fibres musculaires lisses sont observés entre les plaques de cartilage et la muqueuse bronchique. La muqueuse est revêtue d'un épithélium respiratoire typique.

3 Dans le chorion, on trouve des glandes séromuqueuses et des acini sécrétoires s'étendant sous la couche des faisceaux de cellules musculaires lisses. Les canaux excréteurs s'ouvrent dans la lumière de la bronche.

Figure 13-7

Le remplacement du cartilage hyalin par des plaques de cartilage de forme irrégulière dans les bronches est un trait distinctif entre la trachée et les bronches. Les grosses bronches sont encerclées par les plaques, tandis que les bronches plus petites ont de plus petites plaques. L'épithélium de revêtement est de type cylindrique cilié pseudostratifié avec des cellules caliciformes sécrétant du mucus. Le chorion contient une couche de muscle lisse, circulaire mais discontinue, et des glandes séromuqueuses connectées par leurs canaux excréteurs à la surface de l'épithélium.

Faisceaux de muscle lisse

La contraction du muscle lisse réduit le calibre de la lumière La stimulation du système nerveux parasympathique (nerf vague) entraîne la contraction du muscle lisse. La stimulation du système nerveux sympathique inhibe la contraction du muscle lisse.

Épithélium cylindrique cilié pseudostratifié avec des **cellules caliciformes**

cartilage et de mais on peut trouver quelques cellules caliciformes portion initiale. L'épithélium cylindrique cilié diminue en hauteur se réduisant à un ...ılie à cylindrique simple au niveau des bronchioles terminales. chorion est composé de muscle lisse et de fibres élastiques de collagène.

Épithélium cylindrique cilié pseudostratifié avec **peu ou pas de cellules caliciformes**

3 Bronchioles terminales

Les bronchioles terminales donnent naissance aux bronchioles respiratoires. Les bronchioles terminales sont bordées par un épithélium cubique cilié contenant des cellules de Clara.

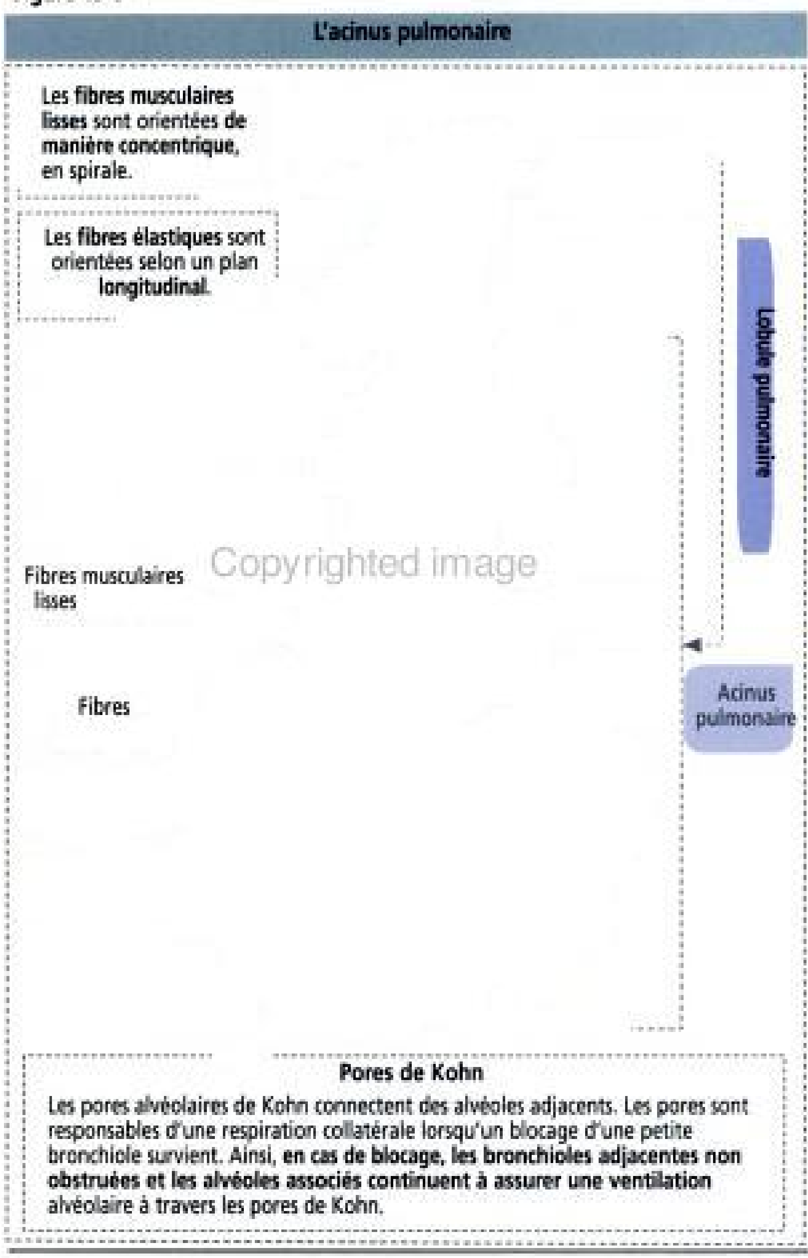
Épithélium cubique cilié avec des **cellules de Clara**

4 Bronchioles respiratoires

La muqueuse des bronchioles respiratoires est similaire à celle des bronchioles terminales, en dehors de la présence d'alvéoles interrompant la continuité de la paroi de la bronchiole. L'épithélium cubique bas est remplacé de façon discontinue par des cellules épithéliales alvéolaires pavimenteuses de type I.

Alvéoles

Figure 13-8



Pores de Kohn

Les pores alvéolaires de Kohn connectent des alvéoles adjacents. Les pores sont responsables d'une respiration collatérale lorsqu'un blocage d'une petite bronchiole survient. Ainsi, **en cas de blocage, les bronchioles adjacentes non obstruées et les alvéoles associés continuent à assurer une ventilation** alvéolaire à travers les pores de Kohn.

Le réseau de soutien de la trachée et de la partie extrapulmonaire des bronches est constitué d'un **empilement de cartilages hyalins en forme de « C »** dont chacun est entouré par une **couche fibroélastique** entremêlée avec le périchondre. Dans la **trachée** et les **bronches souches**, les extrémités libres des anneaux de cartilage pointent en arrière vers l'œsophage. Le cartilage trachéal le plus bas situé est le **cartilage carinaire**. Les fibres transverses du **muscle trachéal** s'attachent aux extrémités internes du cartilage. Dans les ramifications bronchiques, les **anneaux** de cartilage (voir Figure 13-5) sont remplacés par des **plaques** de cartilage de forme irrégulière (Figure 13-6), entourées de faisceaux musculaires lisses disposés en spirale.

Segmentation intrapulmonaire de l'arbre bronchique

À l'intérieur du parenchyme pulmonaire, une bronche segmentaire donne naissance à de grosses et à de petites bronches sous-segmentaires. Une petite bronche sous-segmentaire se continue par une bronchiole. Cette transition implique **la perte des plaques de cartilage au niveau de la bronchiole et l'augmentation progressive du nombre de fibres élastiques.**

La segmentation intrapulmonaire est à la base de l'organisation d'un **lobule pulmonaire** et d'un **acinus pulmonaire** (Figure 13-7 et voir Figure 13-6).

Le lobule et l'acinus pulmonaire

Une bronchiole terminale et la région de tissu pulmonaire associée qu'elle dessert constitue un lobule pulmonaire (Figure 13-8). Un lobule pulmonaire inclut les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires, les sacs alvéolaires et les alvéoles.

Les physiologistes désignent l'acinus pulmonaire comme la partie de poumon desservie par une bronchiole respiratoire. De ce fait, les acini respiratoires sont des sous-composants d'un lobule respiratoire. Contrairement à l'acinus, le lobule pulmonaire inclue la bronchiole terminale.

Le concept de lobule-acinus pulmonaire est important dans la compréhension des différents types d'**emphysème** — une dilatation permanente des espaces aériques au-delà des bronchioles terminales, associée à la destruction de leurs parois.

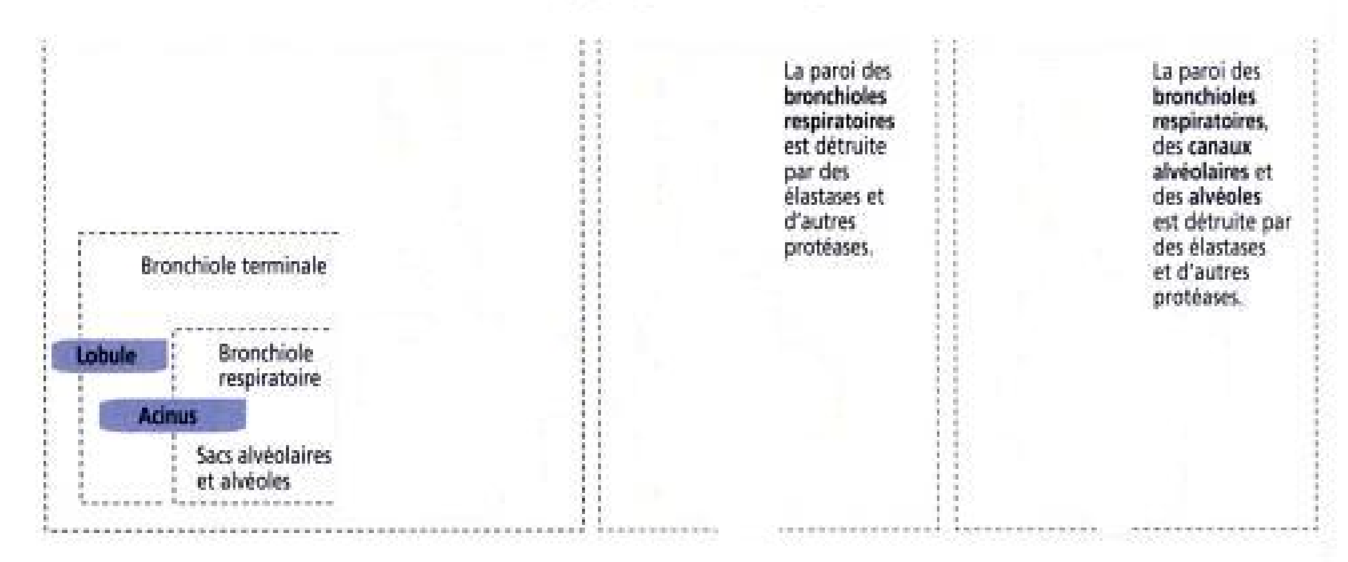
Après la bronchiole respiratoire, on trouve le **canal alvéolaire**. Le canal alvéolaire est caractérisé par une paroi discontinue avec des renflements de muscle lisse bombant dans sa lumière (Figure 13-9).

À l'extrémité distale, les renflements de muscle lisse disparaissent et l'épithélium de revêtement est principalement constitué de **cellules épithéliales alvéolaires de type I**. Les canaux alvéolaires se ramifient pour former deux **sacs alvéolaires** ou davantage. Les sacs alvéolaires sont constitués d'**alvéoles**, les composants terminaux de l'arbre respiratoire.

Application clinique : bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La **bronchopneumopathie chronique obstructive** (BPCO) se caractérise par une limitation progressive et souvent irréversible de la circulation de l'air. La BPCO inclut l'emphysème et l'asthme.

Figure 13-10



Hidden page

sus de destruction prend pour cible le parenchyme pulmonaire.

L'**asthme** est caractérisé par une **hypersensibilité respiratoire** définie par trois mécanismes essentiels (Figure 13-12) : (1) l'inflammation de la paroi de la voie aérienne ; (2) l'obstruction de la lumière des voies aériennes par du mucus, due à l'hypersécrétion des glandes muqueuses bronchiques, associée à une infiltration par des cellules inflammatoires ; et (3) la vasodilatation de la microvascularisation bronchique avec augmentation de la perméabilité vasculaire et œdème.

L'asthme peut être déclenché par des expositions répétées à un antigène (**asthme allergique**) ou par une régulation nerveuse autonome anormale de la fonction aérienne (**asthme non allergique**).

Les phénomènes physiopathologiques de l'asthme semblent résulter de la prolifération aberrante de cellules TH2 auxiliaires CD4+ produisant trois cytokines : les **interleukines** (IL)-4 (IL-4), IL-5 et IL-13. L'IL-4 induit les cellules T immatures à se transformer en cellules de type TH2, produisant de l'IL-13 pour déclencher une crise d'asthme.

Figure 13-14



Trois domaines cytoplasmiques régulent le canal CFTR perméable au chlore :

1 **Deux domaines de liaison à l'ATP.**

2 **Un domaine régulateur.**

Le canal devient perméable à Cl⁻ lorsque l'ATP est fixé et que le **domaine régulateur est phosphorylé.**

Le canal CFTR transporte également HCO_3^-.

ATP ATP

Site de mutation de la phénylalanine 508 | Domaine de à l'ATP (ATPase) | régulateur | Domaine de liaison à l'ATP (ATPase)



4



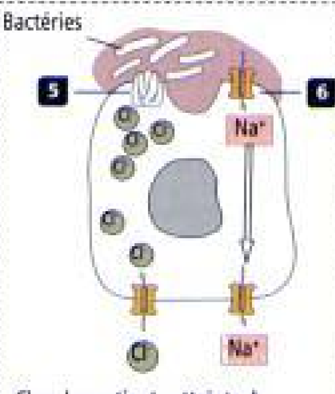
Chez les **sujets normaux**, les cellules épithéliales bordant les voies respiratoires expriment deux types de canaux :

3 Le canal CFTR libère du Cl⁻.

4 Les autres canaux absorbent du Na⁺.

L'eau suit le mouvement de Cl⁻ par osmose.

Ce mécanisme maintient humide et peu visqueux le mucus sécrété par les cellules caliciformes et les glandes mucosécrétantes.



Chez les **patients atteints de mucoviscidose**,

5 L'absence ou le mauvais fonctionnement du canal CFTR empêche le mouvement de Cl⁻.

6 La cellule absorbe davantage de Na⁺.

Le mucus devient épais et retient les bactéries entraînant la destruction de la cellule.

Dans les bronchioles terminales, les cellules de Clara non ciliées sécrètent le surfactant

Les **cellules de Clara** représentent **80 % de la population cellulaire épithéliale** de la **bronchiole terminale** (Figure 13-13). Les cellules de Clara sécrètent un composant du surfactant tapissant les alvéoles. Plus récemment, **on a associé les cellules de Clara à la libération du Cl^- médiée par un canal à chlore régulé par un mécanisme guanosine monophosphate cyclique (GMPc)-guanylate cyclase C.**

Application clinique : mucoviscidose (fibrose kystique)

La mucoviscidose est une maladie génétique récessive affectant l'enfant et le jeune adulte. Le défaut génétique responsable de la mucoviscidose concerne le bras long du chromosome 7. **Une des caractéristiques de cette maladie est la production d'un mucus anormalement épais par les cellules épithéliales revêtant l'appareil respiratoire et le tube**

résulte de l'obstruction des voies
mucus épais, suivie d'infections bacté-
chroniques et une dyspnée sont des signes

Cellule alvéolaire de type II

Capillaire alvéolaire

Espace alvéolaire

Extension cytoplasmique d'une cellule alvéolaire de type I

alvéolaire

Espace alvéolaire

Noyau d'une cellule endothéliale

1 **L'interstitium** est le tis
situé entre deux couches d
cellules épithéliales
alvéolaires au niveau d'un
septum interalvéolaire.
Outre des **capillaires**,
l'interstitium contient des
fibres élastiques et de
collagène produites par le
fibroblastes interstitiels,
encore appelés cellules
septales. On peut égalem
observer des mastocytes e
des lymphocytes.

2 **Il n'y a pas de tissu conjonctif au-dessus des capillaires.** Les cellules alvéolaires sont séparées des cellules endothéliales capillaires par les lames basales associées qu'elles produisent. La finesse de cette zone facilite les échanges gazeux.

Chez la plupart des patients, le blocage des canaux pancréatiques par du mucus provoque un dysfonctionnement pancréatique. Les petits canaux pancréatiques libèrent un fluide riche en bicarbonate sous le contrôle de la sécrétine. La sécrétine est produite par les cellules entéro-endocrines en réponse aux substances acides gastriques en excès pénétrant dans le duodénum (voir Chapitre 17, Glandes exocrines du tube digestif, foie et voies biliaires).

Au niveau de la peau, la présence excessive de sécrétion saline par les glandes sudoripares permet le diagnostic de la mucoviscidose (voir Chapitre 11, Téguments).

Le traitement de la maladie est un traitement physique facilitant le drainage bronchique, le traitement antibiotique des infections et l'apport substitutif d'enzyme pancréatique.

Figure 13-17

Macrophages et drainage lymphatique

Cellule endothéliale (de type continu)

Fibres élastiques

Espace alvéolaire

Les **macrophages alvéolaires** peuvent aller et venir librement entre l'espace alvéolaire et l'interstitium alvéolaire.

Les **cellules alvéolaires de type II** sont des cellules épithéliales de forme polygonale produisant le surfactant.

ellules de type I
des cellules

Vaisseau lymphatique para-alvéolaire

Capillaire alvéolaire

Les fibroblastes de l'interstitium alvéolaire produisent des **fibres élastiques**.

Macrophage alvéolaire

Capillaire alvéolaire

Espace alvéolaire

Les **macrophages alvéolaires** sont des cellules circulant librement à la surface luminale des alvéoles. Ces cellules surveillent toutes poussières ou bactéries inhalées ayant échappé au piège du revêtement muqueux de la voie respiratoire. Lorsqu'ils sont stimulés par des produits métaboliques bactériens, les macrophages libèrent des facteurs chimiotactiques induisant la migration transendothéliale des leucocytes qui les rejoignent pour neutraliser les micro-organismes invasifs.

Chez les patients cardiaques, les macrophages alvéolaires contiennent de nombreuses vacuoles remplies d'**hémosidérine**, résultant de la phagocytose de globules rouges et de la dégradation de leur hémoglobine.

Les macrophages alvéolaires migrent des alvéoles vers la surface de la bronche et sont transportés par le mouvement ciliaire vers les voies aériennes supérieures jusqu'au pharynx où ils sont déglutis avec la salive.

La mucoviscidose résulte d'une déficience du transport du Cl^- par les glandes sous-muqueuses de la muqueuse respiratoire, les canaux excréteurs des glandes sudoripares et d'autres épithéliums (Figure 13-14).

L'étude de la séquence du **gène de la mucoviscidose** sur le chromosome 7 montre qu'il code pour une protéine appelée **régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR)**, appartenant à la **famille des transporteurs ABC** — ainsi appelés car ils contiennent des domaines de liaison à l'adénosine triphosphate (ATP) ou *ATP-binding cassettes* et ont besoin de l'hydrolyse de l'ATP pour transporter des ions, des sucres et des acides aminés. Chez 70 % des patients atteints de mucoviscidose, l'acide aminé 508 — sur un total de 1480 acides aminés de la protéines CFTR — fait défaut.

Par rapport aux autres membres de la famille des transporteurs ABC, CFTR a la particularité d'avoir besoin à la fois de l'hydrolyse de l'ATP et d'une phosphorylation dépendante de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) pour fonctionner comme canal pour le chlore.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, des mutations héréditaires de CFTR entraînent un défaut de transport du chlore et une augmentation de l'absorption du sodium. Le canal CFTR transporte également les **ions bicarbonate.** On sait à présent que des mutations héréditaires de CFTR provoquent l'interruption du transport du bicarbonate. Nous avons déjà précisé que le pancréas exocrine sécrètent des enzymes digestives dans un liquide riche en bicarbonate.

La reconnaissance récente du rôle des **cellules de Clara dans le transport du chlore** est une découverte de grande importance clinique.

Partie respiratoire du poumon

Les bronchioles terminales donnent naissance à trois générations de **bronchioles respiratoires** (de 0,5 à 0,2 mm de diamètre).

Les bronchioles respiratoires représentent la transition entre la partie conductrice et la partie respiratoire du poumon (Figure 13-15). Elles sont bordées initiale-

13-20

Des **protéines** et des phospholipides polyinsaturés étendent et stabilisent la couche de DPPC à l'interface eau-air de la surface alvéolaire.

Macrophage alvéolaire

Couche de phospholipide DPPC

Protéines du

Cellule alvéolaire type I

Manteau surfactant

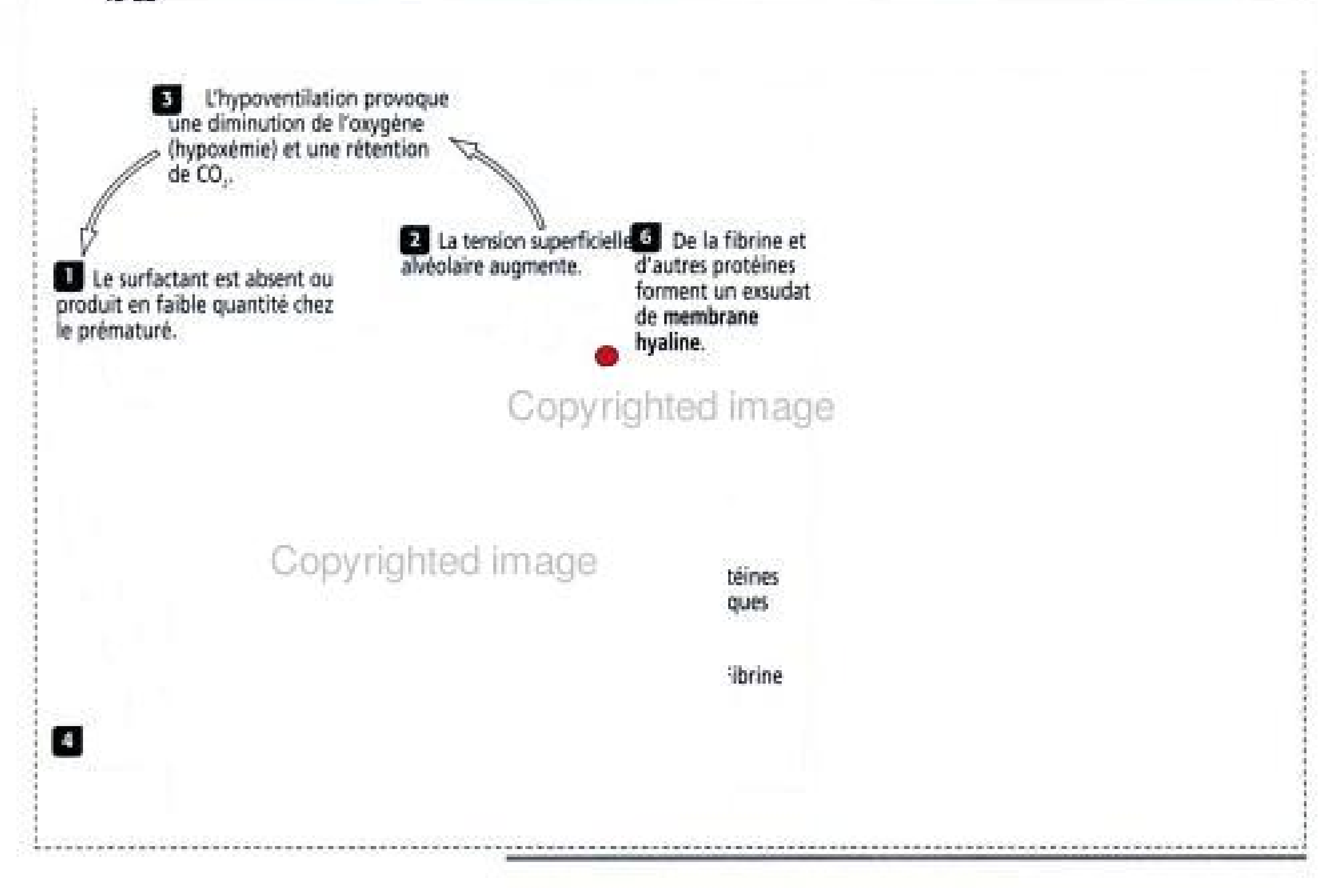
Lames basales

Cellule alvéolaire de type II

endothéliale

Hidden page

13-22



culière permet de distinguer la bronchiole respiratoire de la bronchiole terminale, dont la paroi n'est pas associée aux alvéoles.

L'épithélium cubique bas de la bronchiole respiratoire est en continuité avec les cellules alvéolaires de type I pavimenteuses de l'alvéole (voir Figure 13-9).

Les cellules alvéolaires de type II sécrètent le surfactant pulmonaire

Les cellules alvéolaires de type II prédominent aux **angles formés par les septa alvéolaires adjacents.** Contrastant avec les cellules alvéolaires de type I plus aplaties, les cellules alvéolaires de type II sont de forme polygonale et s'étendent au-dessus du niveau de l'épithélium avoisinant.

La surface libre des cellules alvéolaires de type II est recouverte de courtes microvillosités. Le cytoplasme contient des **corps lamellaires** denses limités par une membrane correspondant aux granules sécrétoires contenant le **surfactant** (voir Figure 13-19).

Le surfactant est libéré par exocytose et s'étend sous forme d'une fine couche liquidienne qui recouvre normalement la surface alvéolaire. Par ce mécanisme, **le surfactant pulmonaire abaisse la tension superficielle de l'interface air-fluide et réduit ainsi la tendance qu'ont les alvéoles à se collaber à la fin de l'expiration.** Les cellules de Clara, situées dans les bronchioles terminales, sécrètent également du surfactant.

Le surfactant contient (1) des **phospholipides**, (2) du **cholestérol** et (3) des **protéines** (voir Figure 13-19).

Les **protéines spécifiques du surfactant** (SPs) sont représentées par une **glycoprotéine hydrophile (SP-A)** et par **deux protéines hydrophobes (SP-B et SP-C).**

À l'intérieur des corps lamellaires, SP-A et SP-B transforment le **phospholipide dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)** en une molécule de surfactant mature.

Dans l'espace alvéolaire, SP-B et SP-C **stabilisent** la couche de phospholipide et renforcent le rôle de surfactant du complexe phospholipide DPPC-protéine (voir Figure 13-20).

Le turn-over du surfactant est facilité par l'activité phagocytaire des macrophages alvéolaires (voir Figures 13-17 et 13-20).

Une autre fonction des cellules alvéolaires de type II est **de maintenir l'intégrité et de réparer l'épithélium alvéolaire en cas de lésion.** Lorsque des cellules alvéolaires de type I sont endommagées, les cellules alvéolaires de type II augmentent en nombre et se différencient en cellules analogues aux cellules alvéolaires de type I (voir Figure 13-20).

Application clinique : syndrome de détresse respiratoire aiguë

L'importance des composants de la cellule de l'alvéole devient évidente lorsque l'on analyse les principaux aspects du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Le SDRA résulte de l'interruption de la barrière normale qui empêche la fuite du liquide des capillaires alvéolaires dans l'interstitium et les espaces alvéolaires.

Deux mécanismes peuvent altérer la barrière alvéolaire. Dans le premier mécanisme, une **augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires alvéolaires** — provoquée, par exemple, par une insuffisance ventriculaire gauche ou une sténose de la valvule mitrale — se traduit par une augmentation de la quantité de fluide et de protéines dans les espaces alvéolaires. L'œdème qui en résulte est appelé **œdème pulmonaire cardiogénique ou hydrostatique**.

Dans le second mécanisme, la pression hydrostatique est normale mais le revêtement endothélial des capillaires alvéolaires ou le revêtement épithélial des alvéoles est endommagé. L'inhalation d'agents tels que la fumée, l'eau (immersion), les endotoxines bactériennes (au cours d'une septicémie) ou un traumatisme peuvent entraîner un défaut de **perméabilité**. Une composante cardiaque peut éventuellement se surajouter. Bien que l'œdème qui en résulte soit appelé **non cardiogénique**, il peut coexister avec une cardiopathie.

On observe un aspect pathologique commun de lésion alvéolaire diffuse (Figure 13-21) dans le SDRA cardiogénique et non cardiogénique. La **première phase** du SDRA est un **processus exsudatif aigu** défini par un œdème interstitiel et alvéolaire, une infiltration par des neutrophiles, une hémorragie et des dépôts de fibrine. Les débris cellulaires, provenant de cellules alvéolaires de type I mortes, et la fibrine déposée dans l'espace alvéolaire forment des **membranes hyalines** (Figure 13-22).

La **seconde phase** est un **processus prolifératif** au cours duquel les cellules alvéolaires prolifèrent et se différencient pour restaurer le revêtement épithélial alvéolaire, ramenant les échanges gazeux à la normale dans la plupart des cas. Dans d'autres cas, l'interstitium contient des cellules inflammatoires et des fibroblastes. Les fibroblastes prolifèrent et envahissent les espaces alvéolaires à travers des orifices de la lame basale. Les membranes hyalines sont soit éliminées par phagocytose, soit infiltrées de fibroblastes.

La **troisième phase** est une **fibrose chronique** et une occlusion des vaisseaux sanguins. Du fait que le SDRA fait partie d'une réponse inflammatoire systémique, l'évolution du processus pulmonaire dépend de l'amélioration de l'état général du patient. Le pronostic est en règle favorable avec restauration d'une fonction pulmonaire normale.

Le diagnostic d'un SDRA repose sur l'examen clinique (dyspnée, cyanose et tachypnée) et radiologique. Le traitement est fondé sur la neutralisation du désordre ayant causé le SDRA et sur l'apport d'un soutien des échanges gazeux jusqu'à ce que la situation s'améliore.

Plèvre

La plèvre est constituée de deux couches : (1) une **couche viscérale** et (2) une **couche pariétale**.

La **couche viscérale** est étroitement accolée au poumon. Elle est bordée par un **épithélium pavimenteux simple**, appelé **mésothélium**, et constituée de cellules munies de **microvillosités apicales** reposant sur une lame basale appliquée sur un tissu conjonctif riche en **fibres élastiques**. Ce tissu conjonctif est en continuité avec les septa interlobulaires et interlobaires du poumon.

La **couche viscérale** scelle la surface pulmonaire, empêchant la fuite d'air dans la cavité thoracique. La **couche pariétale**, plus épaisse, comporte des adipocytes.

Les vaisseaux sanguins irriguant la plèvre viscérale dérivent des vaisseaux sanguins pulmonaires et bronchiques (Figure 13-23). L'irrigation vasculaire de la plèvre pariétale dérive des vaisseaux sanguins systémiques. On trouve des branches du nerf phrénique et des nerfs intercostaux dans la plèvre pariétale ; la plèvre viscérale reçoit des branches du nerf vague et des nerfs sympathiques innervant les bronches.

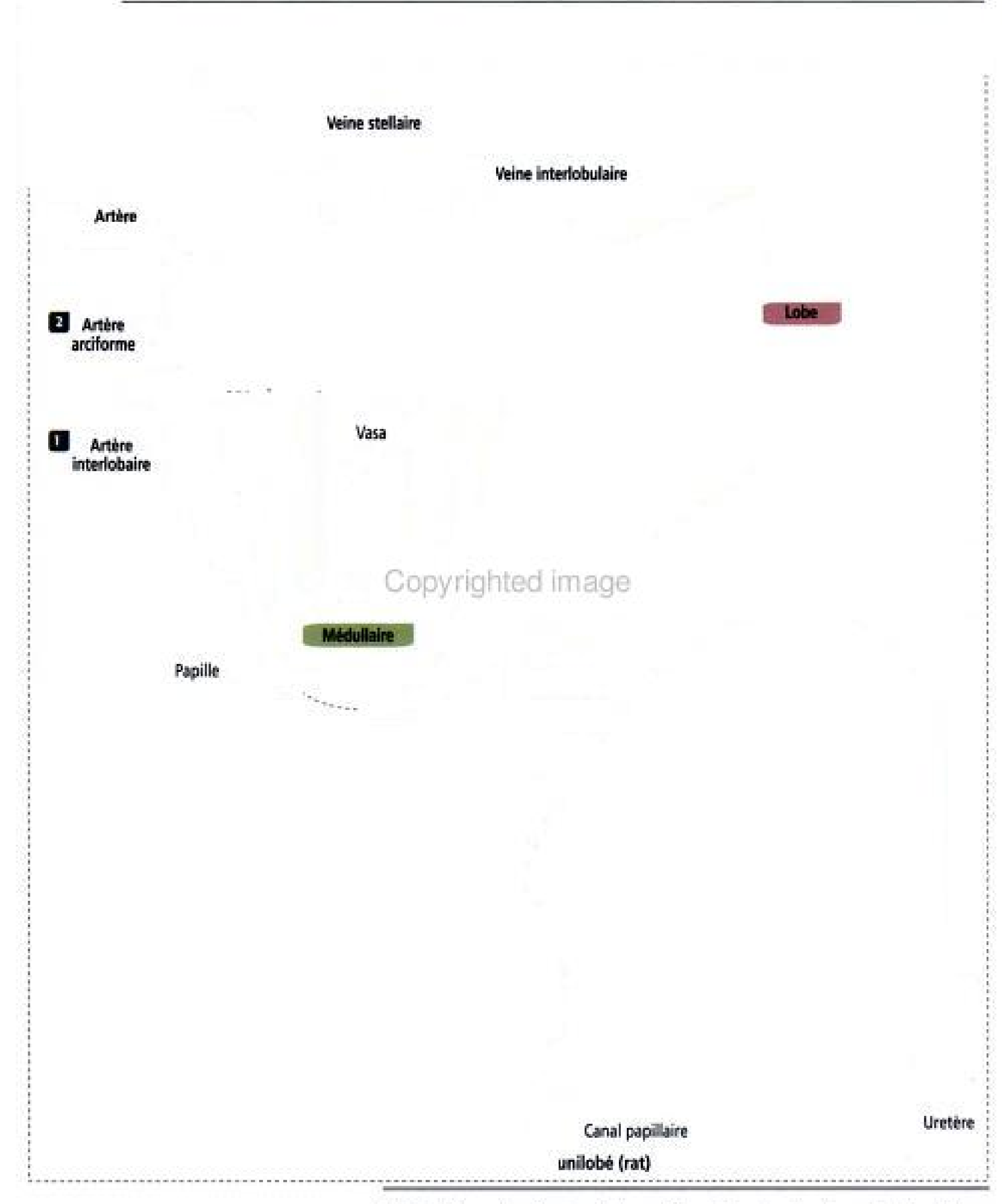
Application clinique : pathologie pleurale

Dans des **conditions normales**, la plèvre viscérale glisse silencieusement sur la plèvre pariétale au cours de la respiration. En revanche, en cas de **processus inflammatoire**, on peut détecter par l'auscultation des bruits de frottement caractéristiques.

Si du liquide s'accumule dans la cavité pleurale (**hydrothorax**), le poumon se collabe progressivement et le médiastin est déplacé du côté opposé. La présence d'air dans la cavité pleurale (**pneumothorax**), provoquée par une blessure pénétrante, une rupture pulmonaire ou résultant d'un geste thérapeutique (immobiliser le poumon dans le traitement classique d'une tuberculose), entraîne également un collapsus pulmonaire.

Le collapsus du poumon résulte des propriétés de détente de ses fibres élastiques. Dans le poumon normal, une telle détente est empêchée par une pression intrapleurale négative et par l'association étroite des feuillets pariétal et viscéral de la plèvre.

Hidden page



d'athérosclérose dans l'artère rénale ou à l'embolisation de plaques d'athérosclérose provenant de l'aorte.

Les branches verticales émergeant des artères arciformes, les **artères interlobulaires**, pénètrent dans le cortex. Tout en montant vers le cortex externe, les artères interlobu-

14-2

Veinule

laires se ramifient plusieurs fois pour former les **artérioles afférentes du glomérule** (voir Figure 14-1).

L'artériole glomérulaire afférente, à son tour, forme le **réseau capillaire glomérulaire**, enveloppé par les deux couches de la **capsule de Bowman**, et se continue par l'**artériole efférente du glomérule.** Cette disposition particulière — un réseau capillaire flanqué de deux artérioles (au lieu d'une artériole et d'une veinule) — est appelée **glomérule** ou **système porte artériel**.

Le **système porte artériel** glomérulaire (Figure 14-2) est structurellement et fonctionnellement différent du **système porte veineux** du foie. Le glomérule et la capsule de Bowman qui l'entoure constituent le **corpuscule rénal** (encore appelé corpuscule de Malpighi).

La paroi cellulaire musculaire lisse de l'**artériole glomérulaire afférente** contient des cellules de type épithélial, appelées **cellules juxtaglomérulaires**, dont les granules sécrétoires contiennent de la **rénine**. On peut observer quelques cellules juxtaglomérulaires dans la paroi de l'artériole glomérulaire efférente.

Vasa recta

Selon la localisation du corpuscule rénal, l'artériole glomérulaire efférente forme deux réseaux capillaires distincts :

1. Un **réseau capillaire péritubulaire**, entourant les segments **corticaux** des tubules urinifères superficiels. Le réseau capillaire péritubulaire se draine, successivement, dans la veine stellaire, la **veine interlobulaire** qui converge avec ses homologues pour former la **veine arciforme**. Les veines arciformes se drainent dans les **veines interlobaires** qui se jettent dans la **veine rénale**.
2. Les **vasa recta (vaisseaux droits)**, formés par de multiples ramifications des artérioles efférentes près de la jonction corticomédullaire. Les composants **descendants**

Figure 14-3

Rayon médullaire

(artériels) des vasa recta s'étendent dans la **médullaire**, parallèlement aux segments médullaires des tubes urinifères, selon un trajet en épingle à cheveu puis regagnent la jonction corticomédullaire sous forme des vaisseaux **ascendants (veineux)**.

Il faut noter que la vascularisation de la médullaire rénale dérive en grande partie des artérioles glomérulaires efférentes. Les vasa recta descendants pénètrent plus ou moins profondément dans la médullaire, longeant les **branches descendante** et **ascendante** de l'**anse de Henlé** et les **canaux collecteurs**. Des branches latérales connectent les vasa recta ascendants aux **veines interlobulaires** et **arciformes**.

Différence entre lobe et lobule

Une **pyramide médullaire rénale** est une structure **médullaire** limitée latéralement par des artères interlobaires. La jonction corticomédullaire en représente la base et la papille, le sommet.

Un **lobule rénal** est une structure **corticale** que l'on peut définir de deux façons (voir Figure 14-1) : (1) le lobule rénal est une portion de cortex **flanquée de deux artères interlobulaires ascendantes adjacentes**. Chaque artère interlobulaire donne naissance à une série de glomérules, chacun constitué d'une artériole glomérulaire afférente, d'un réseau capillaire et d'une artériole glomérulaire efférente. (2) Le lobule rénal est constitué d'un seul **canal collecteur** (de Bellini) et des néphrons environnants qui se drainent dans ce canal. La portion étroite des néphrons, associée au canal collecteur, est appelée un **rayon médullaire** (de Ferrein). Un **rayon médullaire** correspond à l'**axe du lobule** (Figure 14-3).

Il faut remarquer que **le cortex contient de nombreux lobules et que chaque lobule ne renferme qu'un rayon médullaire.**

Le tube (ou tubule) urinifère est constitué d'un néphron et d'un canal collecteur

Chaque rein possède environ 1,3 million de tubules urinifères entourés par un tissu de soutien contenant du tissu conjonctif lâche, des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs. Chaque tube urinifère est constitué de deux segments embryologiquement distincts (Figure 14-4) : (1) le **néphron** et (2) le **canal collecteur.**

Le **néphron** comprend deux parties : (l) le **corpuscule rénal** (300 µm de diamètre) et (2) un long **tubule rénal** (5 à 7 mm de long).

Le **tubule rénal** est constitué de plusieurs régions : (1) le **tube** (ou tubule) **contourné proximal**, (2) l'**anse de Henlé** et (3) le **tube** (ou tubule) **contourné distal** qui se vide dans le **tubule collecteur.**

Le tubule collecteur est composé de trois segments : un **segment cortical** et les tubules collecteurs **médullaire externe** et **médullaire interne.** Les **branches descendante large** et **ascendante large de Henlé** relient respectivement les tubes contournés proximal et distal à la partie grêle de l'anse de Henlé.

Selon la localisation des corpuscules rénaux, les néphrons peuvent être **corticaux** ou **juxtamédullaires.** Les tubules rénaux dérivés des **néphrons corticaux** ont une anse de Henlé **courte** qui ne pénètre pas dans la médullaire. Les tubules rénaux des **néphrons juxtamédullaires** ont une anse de Henlé **longue** s'enfonçant profondément dans la médullaire (Figure 14-5).

Figure 14-5

Les deux types de néphrons : néphrons corticaux et juxtamédullaires

Néphrons corticaux

Le corpuscule rénal de chaque néphron cortical est situé dans la région externe du cortex. Son anse de Henlé est courte et ne pénètre pas dans la médullaire. L'artériole glomérulaire efférente se ramifie en un réseau capillaire péritubulaire, entourant les segments contournés de ce néphron et des néphrons voisins.

Capsule

seau capillaire péritubulaire

be contourné proximal

Tube contourné distal

Tubule distal
(segment contourné)

Tubule proximal
(segment contourné)

Tubule distal
(segment droit)

Tubule proximal
(segment droit)

Anse de Henlé

Mé

inse de Henlé (segment grêle)

hrons juxtamédullaires

iscule rénal de chaque
i juxtamédullaire est situé
égion du cortex proche de
llaire. Son anse de Henlé
longue et s'étend dans la
eur de la médullaire.
le glomérulaire efférente se
i anses vasculaires
i vasa recta. Les vasa recta
ent dans la médullaire et
un réseau capillaire
nt les canaux collecteurs
anches de l'anse de Henlé.

Le néphron : le corpuscule rénal est l'unité de filtration du rein

Le **corpuscule rénal**, ou **corpuscule de Malpighi** (Figure 14-6), est constitué de la **capsule de Bowman** qui revêt un peloton capillaire, le **glomérule**.

La **capsule de Bowman** est formée de deux couches : (1) la **couche viscérale**, attachée au peloton capillaire et (2) la **couche pariétale** associée au tissu conjonctif de soutien.

La couche viscérale est bordée de cellules épithéliales appelées **podocytes**, renforcées par une lame basale. La couche pariétale est recouverte d'un **épithélium pavimenteux simple** reposant sur une lame basale, en continuité avec l'**épithélium cubique simple** du tube contourné proximal.

Entre les couches viscérale et pariétale de la capsule, on trouve un **espace urinaire** (**espace de Bowman**) contenant l'**ultrafiltrat de plasma** (urine primaire). L'ultrafiltrat de

Hidden page

l'ultrafiltrat de plasma s'écoule dans le tube contourné proximal. Le pôle opposé, site d'entrée et de sortie des artérioles glomérulaires afférente et efférente, est appelé **pôle vasculaire**.

Le **glomérule** est constitué de trois parties (Figure 14-7) :

1. Les **capillaires** glomérulaires, bordés par des **cellules endothéliales fenêtrées**.
2. Le **mésangium**, formé de **cellules mésangiales** incluses dans **la matrice mésangiale**.
3. Les **podocytes**, constituants de la **couche viscérale** de la capsule de Bowman. Il faut se rappeler que la **couche pariétale** de la capsule de Bowman est un épithélium pavimenteux simple.

Podocytes

Les podocytes possèdent de longs prolongements cellulaires ramifiés qui encerclent complètement la surface du capillaire glomérulaire. Les podocytes et les cellules endothéliales fenêtrées, avec les lames basales correspondantes, constituent la **barrière de filtration glomérulaire**.

Les terminaisons des prolongements cellulaires, les pédicelles, provenant du même podocyte ou de podocytes voisins, s'entremêlent pour recouvrir la lame basale et sont séparés les uns des autres par des interstices, les **fentes de filtration**. Les fentes de filtration sont enjambées par un matériel membraneux formant le **diaphragme de la fente de filtration** (Figure 14-8). Les pédicelles s'attachent à la lame basale par l'intermédiaire d'**$\alpha_3\beta_1$-intégrine**.

Le diaphragme de la fente de filtration est constitué d'une protéine, la **néphrine**, reliée aux filaments d'actine (de l'intérieur du pédicelle) par la protéine **CD2AP**. Il semble que la néphrine ralentisse le passage des molécules à travers les fenestrations endothéliales et les lames basales.

Outre les composants de la barrière de filtration glomérulaire, les autres facteurs limitants contrôlant le passage des molécules dans l'ultrafiltrat de plasma sont leur taille et leur charge électrique. Les molécules dont la taille est inférieure à 3,5 nm chargées positivement ou neutres sont filtrées plus facilement. L'albumine (3,6 nm et anionique) est peu filtrée.

Application clinique de la barrière de filtration glomérulaire : syndrome d'Alport et syndrome néphrotique congénital

Les **cellules endothéliales fenêtrées** des capillaires glomérulaires sont recouvertes d'une lame basale sur laquelle s'attachent les pieds podocytaires (voir Figure 14-8).

L'endothélium est perméable à l'eau, à l'urée, au glucose et aux petites protéines. La surface des cellules endothéliales est recouverte de glycoprotéines chargées négativement bloquant le passage des grosses protéines anioniques.

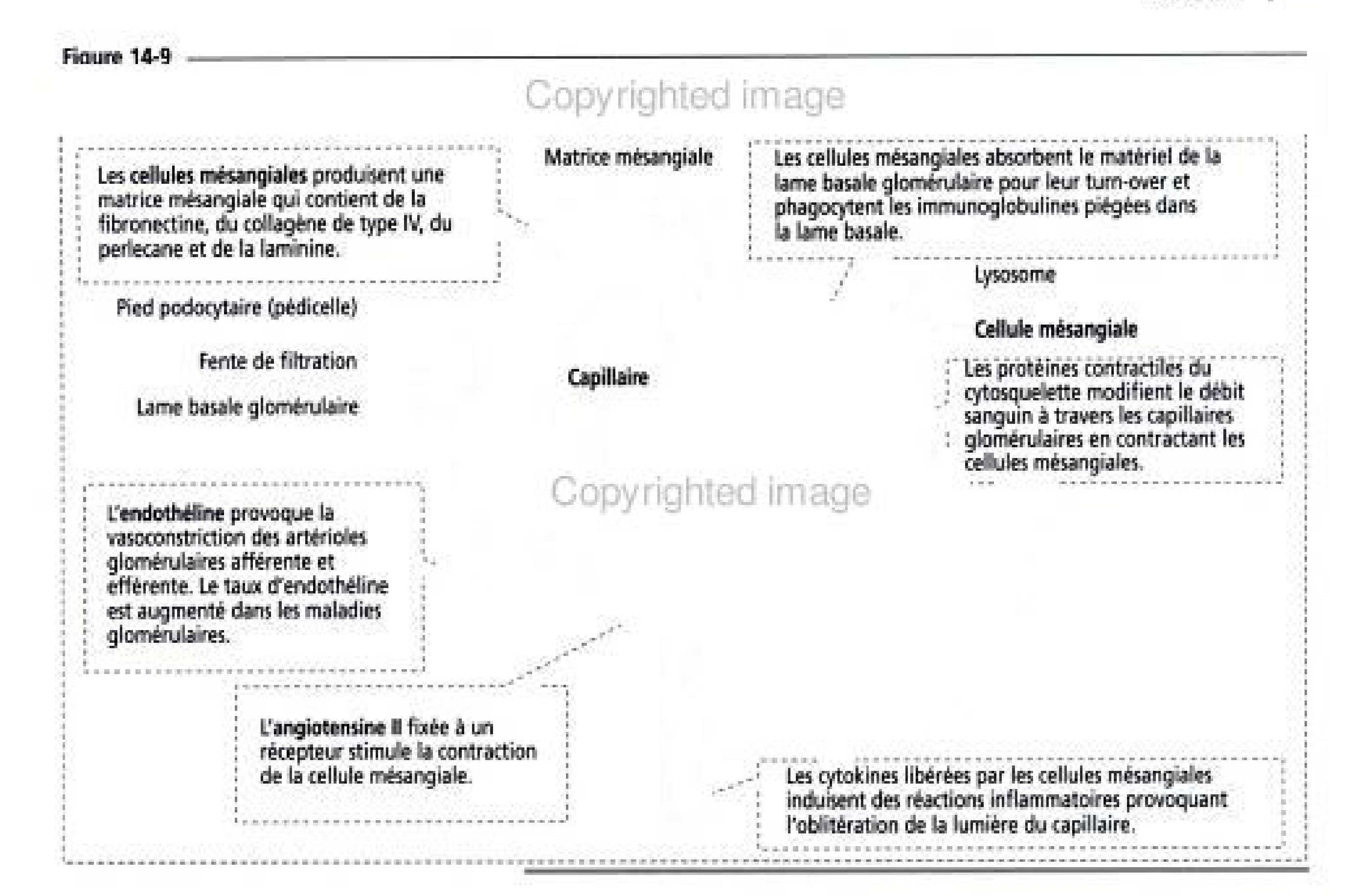
La **lame basale** endothéliale, étroitement associée à la lame basale produite par les podocytes, contient des protéines essentiellement représentées par le **collagène de type IV**, la **fibronectine**, la **laminine** et l'**héparane-sulfate**.

Chaque monomère de collagène de type IV est constitué de trois chaînes α formant une triple hélice. Il existe 6 chaînes (α1 à α6) codées par 6 gènes (*COL4A1* à *COL4A6*). Dans chaque monomère, deux domaines sont importants : (1) le **domaine** non collagénique (NC1) de l'extrémité C-terminale et le **domaine** 7S de l'extrémité N-terminale. Les domaines NC1 et 7S, séparés par un long domaine collagène, sont des domaines de réticulation nécessaires à la formation du réseau de collagène de type IV. Un réseau correctement assemblé est indispensable au maintien de l'intégrité de la membrane basale glomérulaire et de sa fonction de perméabilité.

Les collagènes de type IV sont directement impliqués dans la pathogénie de trois maladies. Le **syndrome de Goodpasture**, une maladie auto-immune consistant en une glomérulonéphrite progressive associée à des hémorragies pulmonaires, provoquées par des anticorps anti-α3 (IV) se fixant sur les lames basales glomérulaires et alvéolaires. (2) Le **syndrome d'Alport**, une néphropathie héréditaire progressive, caractérisée par des irrégularités de la membrane basale à type d'amincissements, d'épaississements et d'interruptions. Le syndrome d'Alport se transmet sur le mode **récessif lié à l'X**, prédomine

Hidden page

Figure 14-9



glomérulaire anormale permet le passage des globules rouges et des protéines. (3) L'**hématurie familiale bénigne**, due à une mutation héréditaire dominante du gène *COL4A4*, qui n'évolue pas vers l'insuffisance rénale.

Le mésangium

Le mésangium est une structure **intraglomérulaire** interposée entre les capillaires glomérulaires, comprenant deux composants : (1) les **cellules mésangiales** et (2) la **matrice mésangiale**.

De plus, des cellules mésangiales s'agrègent à l'extérieur du glomérule (**cellule mésangiales extraglomérulaires** ; voir Figures 14-7 et 14-15) dans un espace limité par la macula densa et par les artérioles glomérulaires afférente et efférente. Les cellules mésangiales intraglomérulaires peuvent être en continuité avec les **cellules mésangiales extraglomérulaires**.

Les cellules mésangiales sont des péricytes spécialisés ayant les caractéristiques des cellules musculaires lisses et des macrophages.

Les cellules mésangiales sont (1) **contractiles**, (2) **douées de phagocytose**, (3) capables de **prolifération**, (4) synthétisent **à la fois de la matrice et du collagène** et (5) sécrètent des **substances biologiquement actives** (prostaglandines et endothélines). Les endothélines induisent la contraction des artérioles glomérulaires afférente et efférente.

Les cellules mésangiales participent indirectement au processus de filtration glomérulaire en :

1. **fournissant un support mécanique aux capillaires glomérulaires** ;
2. **contrôlant le turn-over du matériel de lame basale glomérulaire** par leur activité phagocytaire ;
3. **régulant le débit sanguin** par leur activité contractile ;
4. **sécrétant des prostaglandines et des endothélines** ;
5. **répondant à l'angiotensine II**.

La membrane de filtration glomérulaire n'entoure pas complètement les capillaires (Figure 14-9). Les immunoglobulines et les molécules du complément, incapables de traverser la barrière de filtration, peuvent pénétrer dans la matrice mésangiale. L'accumulation de complexes d'immunoglobulines dans la matrice induit la production

Hidden page

Figure 14-10

Pathologie du mésangium

1 Les **anticorps dirigés contre la membrane basale glomérulaire (MBG)** ciblent le domaine NC1 du collagène de type IV. Les immunoglobulines anti-MBG se fixent sur toute la longueur de la membrane basale créant un **liseré linéaire visible en immunofluorescence**. Les anticorps anti-MBG provoquent des néphrites anti-MBG caractérisées par des altérations glomérulaires sévères évoluant progressivement vers l'insuffisance rénale.

Fente de filtration

Pied podocytaire

Membrane basale glomérulaire

2 Les complexes immuns (antigène-immunoglobuline) sont piégés dans le mésangium. Les immunoglobulines interagissent avec les molécules du complément, ce qui entraîne des lésions des cellules mésangiales (**mésangiolyse**).

3 Les complexes immuns circulants (dans le **lupus érythémateux disséminé**, par exemple) peuvent se déposer dans la lame basale glomérulaire, entre l'endothélium et la MBG (**dépôts sous-endothéliaux**) et dans le mésangium (**dépôts granulaires**). À ce stade, les patients ont à la fois une hématurie et une protéinurie.

4 Les anticorps dirigés contre les podocytes provoquent le détachement des pédicelles. On observe ce phénomène dans le **syndrome néphrotique congénital** dû à une mutation du gène codant pour la néphrine, une protéine de la fente de filtration. Les souris ayant un déficit en $\alpha_3\beta_1$-intégrine ne peuvent fabriquer de pédicelles et leurs podocytes apparaissent aplatis et dissociés de la lame basale glomérulaire.



Détachement des pédicelles

Photographies tirées de : Churg J, Bernstein J, Glassock RJ : Renal Disease, 2[e] Edition. New York, Igaku-Shoin, 1995.

Glomérulonéphrite par dépôt d'immunoglobulines anti-MBG sur la membrane basale. **La flèche désigne l'oblitération des capillaires.**

... immuns sur la MBG. Microscopie en immunofluorescence.

... dépôts granulaires (flèche) **de complexes immuns sur la MBG** (hépatite B). Microscopie en immunofluorescence.

Nous reviendrons sur le mécanisme de feedback tubuloglomérulaire lorsque nous étudierons le mécanisme régulateur rénine-angiotensine-aldostérone (voir Figure 14-17).

Tube contourné proximal : le composant de réabsorption
L'ultrafiltrat de plasma de l'espace urinaire est transporté par des mécanismes actifs et passifs jusqu'au tube contourné proximal où environ 70 % de l'eau, du glucose, du Na^+, du Cl^- et du K^+, et d'autres solutés sont réabsorbés.

Tubule collecteur

Tube contourné proximal

Tube contourné distal

cta
rouges
ieur)

Vasa recta

Anse de Henlé

Coupe

1. Un domaine apical doté d'une **bordure en brosse**, constituée de **microvillosités**, bien développée.

2. Un domaine basolatéral muni de **replis** de membrane plasmique étendus et d'**interdigitations**.

3. De longues mitochondries situées entre les replis membranaires fournissant l'adénosine triphosphate (ATP) nécessaire au transport actif des ions médié par une **pompe Na^+, K^+ activée Mg^{2+}-dépendante.**

4. Des **tubulovésicules** et des **lysosomes** apicaux assurant l'endocytose et la dégradation des petites protéines en acides aminés. Le mouvement de l'**urée** et du **glucose** à travers la membrane plasmique est médié par une **protéine de transport**. Les substances réabsorbées pénètrent dans le réseau capillaire péritubulaire.

La force conductrice permettant la réabsorption de l'eau est un gradient osmotique **transcellulaire** établi par la réabsorption de solutés comme le NaCl et le glucose. En raison de la forte perméabilité à l'eau du tube contourné proximal, l'eau passe par osmose à travers les jonctions serrées (**voie paracellulaire**) dans l'espace intercellulaire latéral. Une augmentation de la pression hydrostatique dans le compartiment intercellulaire oblige les fluides et les solutés à rejoindre le réseau capillaire.

Figure 14-15

Corpuscule rénal

Les cellules juxtaglomérulaires
1. représentent le type cellulaire essentiel de l'**artériole afférente** du glomérule ;
2. sont des cellules musculaires lisses modifiées produisant une enzyme, la **rénine** ;
3. constituent, avec les cellules mésangiales extraglomérulaires et la macula densa du tube contourné distal, l'**appareil juxtaglomérulaire** ;
4. sont innervées par des **fibres nerveuses sympathiques.** La sécrétion de rénine est stimulée par la **noradrénaline** et la **dopamine** sécrétées par les fibres nerveuses adrénergiques.

Tube contourné distal
1. Il est bordé par des cellules cubiques dépourvues de bordure en brosse.
2. La membrane plasmique du domaine basolatéral forme des replis entre lesquels se répartissent de nombreuses mitochondries.
3. Les lysosomes et les tubulovésicules apicales sont rares.
4. Les coupes montrent que les tubes contournés distaux sont adjacents aux corpuscules rénaux.

Tube contourné distal

Le **syndrome de Fanconi** est une maladie rénale héréditaire ou acquise se caractérisant par un défaut de réabsorption des acides aminés et du glucose par les tubes contournés proximaux. Ces substances sont de ce fait excrétées dans l'urine.

Anse de Henlé

L'anse de Henlé réabsorbe environ 15 % de l'eau et 25 % du NaCl, du K^+, du Ca^{2+} et du HCO_3^- filtrés.

L'anse de Henlé est constituée d'une **branche descendante** et d'une **branche ascendante**. Chaque branche est formée d'un **segment large** et d'un **segment grêle** (Figure 14-13).

La portion descendante large est le prolongement du tube contourné proximal. La portion ascendante large est en continuité avec le tube contourné distal.

La longueur des portions grêles varie entre les néphrons corticaux et juxtamédullaires. Du fait de l'**imperméabilité à l'eau de la branche ascendante**, la réabsorption de l'eau filtrée n'a lieu qu'au niveau de la branche descendante, sous l'influence d'un gradient osmotique entre le fluide tubulaire et le fluide interstitiel.

Comme au niveau du tube contourné proximal, une pompe de type **Na^+,K^+-ATPase est l'élément clé de la branche ascendante dans la réabsorption des solutés.** L'inhibition de cette pompe par des **diurétiques** comme le **furosémide** (Lasilix®) inhibe la réabsorption du NaCl et augmente l'excrétion urinaire de NaCl et d'eau en réduisant l'osmolalité du fluide interstitiel de la médullaire.

Les segments larges des branches sont bordés par un épithélium cubique bas de transition avec le revêtement épithélial des tubules proximaux. Les segments grêles sont bordés par un épithélium pavimenteux simple.

Tube contourné distal

Le tube contourné distal et le canal collecteur réabsorbent environ 7 % du NaCl filtré. La **portion distale du tube contourné distal** et les **canaux collecteurs** sont perméables à l'eau en présence d'**hormone anti-diurétique** (ADH ou vasopressine).

Figure 14-16

Le NaCl entre dans la cellule au niveau du domaine apical et la quitte grâce à une **pompe de type Na^+, K^+-ATPase (Figure 14-14)**. La réabsorption du NaCl est diminuée par les **diurétiques thiazidiques** qui inhibent le mécanisme de transport du domaine apical (voir Figure 14-20).

La dilution active du fluide tubulaire initiée dans le segment ascendant de l'anse de Henlé se poursuit dans le tube contourné distal. Du fait que ce segment ascendant de l'anse de Henlé est le site principal de séparation de l'eau et des solutés, l'excrétion d'urine diluée et d'urine concentrée requiert une fonction normale de l'anse de Henlé.

Le revêtement cellulaire épithélial cubique du tube contourné distal possède les caractéristiques suivantes (Figure 14-14 ; voir Figure 14-15) :

1. Les **cellules cubiques sont plus basses** que celles du tube contourné proximal et sont **dépourvues de bordure en brosse.**

2. Comme dans le tube contourné proximal, la membrane plasmique du domaine basolatéral forme des replis qui hébergent des mitochondries.

3. Dans la **macula densa,** les cellules ont une **polarité inversée :** le noyau occupe une position apicale et le domaine basal, contenant un appareil de Golgi, fait face aux cellules juxtaglomérulaires et aux cellules mésangiales extraglomérulaires. La macula densa, située à la jonction entre le segment ascendant large et le tube contourné distal, perçoit les modifications de la concentration en Na^+ du fluide tubulaire.

Tubule (canal) collecteur

Le tubule (encore appelé canal) collecteur est bordé par un épithélium cubique composé de deux types cellulaires : des **cellules principales** et des **cellules intercalaires** (Figure 14-16). Les cellules principales ont un domaine basolatéral pauvre en replis et en mitochondries. Elles réabsorbent le Na^+ et l'eau et sécrètent du K^+ sous l'influence d'une pompe Na^+, K^+-ATPase. Les cellules intercalaires contiennent d'abondantes mitochondries et sécrètent soit du H^+, soit du HCO_3^-. De ce fait, ces cellules sont d'importants régulateurs de l'équilibre acido-basique. Elles réabsorbent également du K^+.

Plusieurs hormones et facteurs régulent l'absorption d'eau et de NaCl :

1. L'**angiotensine** II stimule la réabsorption de NaCl et d'eau dans le tube contourné proximal. Une diminution du volume liquidien extracellulaire active le système rénine-angiotensine-aldostérone et augmente la concentration d'angiotensine II dans le plasma.

2. L'**aldostérone**, synthétisée par les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénalien, stimule la réabsorption de NaCl dans la branche ascendante de l'anse de Henlé, le tube contourné distal et le canal collecteur. Une augmentation de la concentration plasmatique d'angiotensine II et de K^+ stimule la sécrétion d'aldostérone.

3. Le **facteur atrial natriurétique** (un peptide de 28 acides aminés) et l'**urodilatine** (un peptide de 32 acides aminés) sont codées par le même gène et possèdent les mêmes séquences d'acides aminés. Le facteur atrial natriurétique est sécrété par les cardiocytes auriculaires et remplit deux fonctions principales : (1) il augmente l'excrétion urinaire de NaCl et d'eau. (2) Il inhibe la libération d'ADH contrôlée par la neurohypophyse. L'urodilatine est sécrétée par les cellules épithéliales du tube contourné distal et du tubule collecteur, et inhibe la réabsorption de NaCl et d'eau par la portion médullaire du tubule collecteur. L'urodilatine est une hormone natriurétique et diurétique plus puissante que le facteur atrial natriurétique.

4. L'**hormone anti-diurétique**, ou **vasopressine**, est l'hormone la plus importante dans la régulation de l'équilibre hydrique. L'ADH est un petit peptide (de neuf acides aminés de long) synthétisé par des cellules neuro-endocrines situées à l'intérieur des **noyaux supra-optique** et **paraventriculaire** de l'hypothalamus. Lorsque le volume liquidien extracellulaire diminue, l'ADH augmente la perméabilité du tubule collecteur à l'eau, majorant de ce fait la réabsorption d'eau. En l'absence d'ADH, le tubule collecteur est imperméable à l'eau. L'ADH n'exerce qu'un effet modeste sur l'excrétion urinaire de NaCl.

1. Elle stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.
2. Elle provoque une vasoconstriction qui, à son tour, augmente la pression sanguine.
3. Elle augmente la réabsorption de NaCl par les tubules distaux du néphron et le tubule collecteur.
4. Elle stimule la sécrétion d'ADH.

4. L'**aldostérone** agit d'abord sur les **cellules principales du tubule collecteur** et secondairement sur la branche ascendante large de l'anse de Henlé pour augmenter l'entrée de NaCl à travers la membrane apicale. Comme toutes les hormones stéroïdes, l'aldostérone pénètre dans la cellule et se lie à un récepteur cytosolique. Le complexe aldostérone-récepteur pénètre dans le noyau et stimule l'activité du gène nécessaire à la réabsorpion du NaCl.

Zones d'excrétion de l'urine

L'urine libérée au niveau des orifices des canaux papillaires s'écoule des calices dans le bassinet puis le long de l'uretère jusqu'à la vessie. Des ondes péristaltiques, naissant des calices et se propageant le long de l'uretère, forcent l'urine à gagner la vessie.

Les parois de l'uretère et de la vessie (Figure 14-18) présentent des replis (« rugae »). Lorsque la vessie est remplie d'urine, ces replis s'aplatissent et le volume de la vessie augmente avec une augmentation minime de la pression intravésicale. Les calices rénaux, le bassinet, l'uretère et la vessie sont bordés par un **épithélium transitionnel**, l'**urothélium**, composé de cellules basales et de cellules superficielles. L'épithélium et le chorion sous-jacent sont entourés d'une association de couches de fibres musculaires lisses à **disposition en spirale et longitudinale**.

Dans la vessie, un mélange de cellules musculaires lisses disposées au hasard constitue le **muscle détrusor** syncytial. Au niveau du col de la vessie, les fibres musculaires forment un sphincter fonctionnel à trois couches (longitudinale interne, circulaire moyenne et longitudinale externe).

La **miction**, processus de vidange de la vessie, fait intervenir le réflexe mictionnel, un réflexe spinal automatique, et la stimulation du détrusor par des fibres parasympathiques provoquant sa contraction.

Lorsque des calculs (« pierres ») rénaux, composés de sels de calcium, d'acide urique ou d'acétate de magnésium-ammonium se forment par cristallisation quand l'urine est concentrée, on parle de **lithiase rénale**. Lorsque l'uretère est bloqué par un calcul, la contraction du muscle lisse provoque des douleurs lombaires sévères (n.d.t. : colique néphrétique).

L'**urètre masculin** mesure 20 cm de long et comprend trois segments. Au départ de la vessie, l'**urètre prostatique** — bordé par un épithélium transitionnel — traverse la prostate, se poursuit sur une courte distance par l'**urètre membraneux** auquel fait suite l'**urètre pénien**, inclus dans le corps spongieux du pénis (voir Figure 21-12 dans le Chapitre 21, Transport et maturation du sperme). L'urètre membraneux et l'urètre pénien sont bordés par un épithélium cylindrique pseudostratifié à stratifié.

L'**urètre féminin**, mesurant 4 cm de long, est bordé successivement par un épithélium de type transitionnel, puis pavimenteux stratifié et enfin pavimenteux stratifié peu kératinisé (près du méat urétral). Sa paroi est constituée d'une **couche musculaire lisse interne** et d'une **couche musculaire striée externe**. Vous trouverez davantage de détails structuraux sur l'urètre masculin et féminin dans le Chapitre 21, Transport et maturation du sperme, et dans le Chapitre 22, Développement du follicule et cycle menstruel, respectivement.

Système à contre-courant multiplicateur

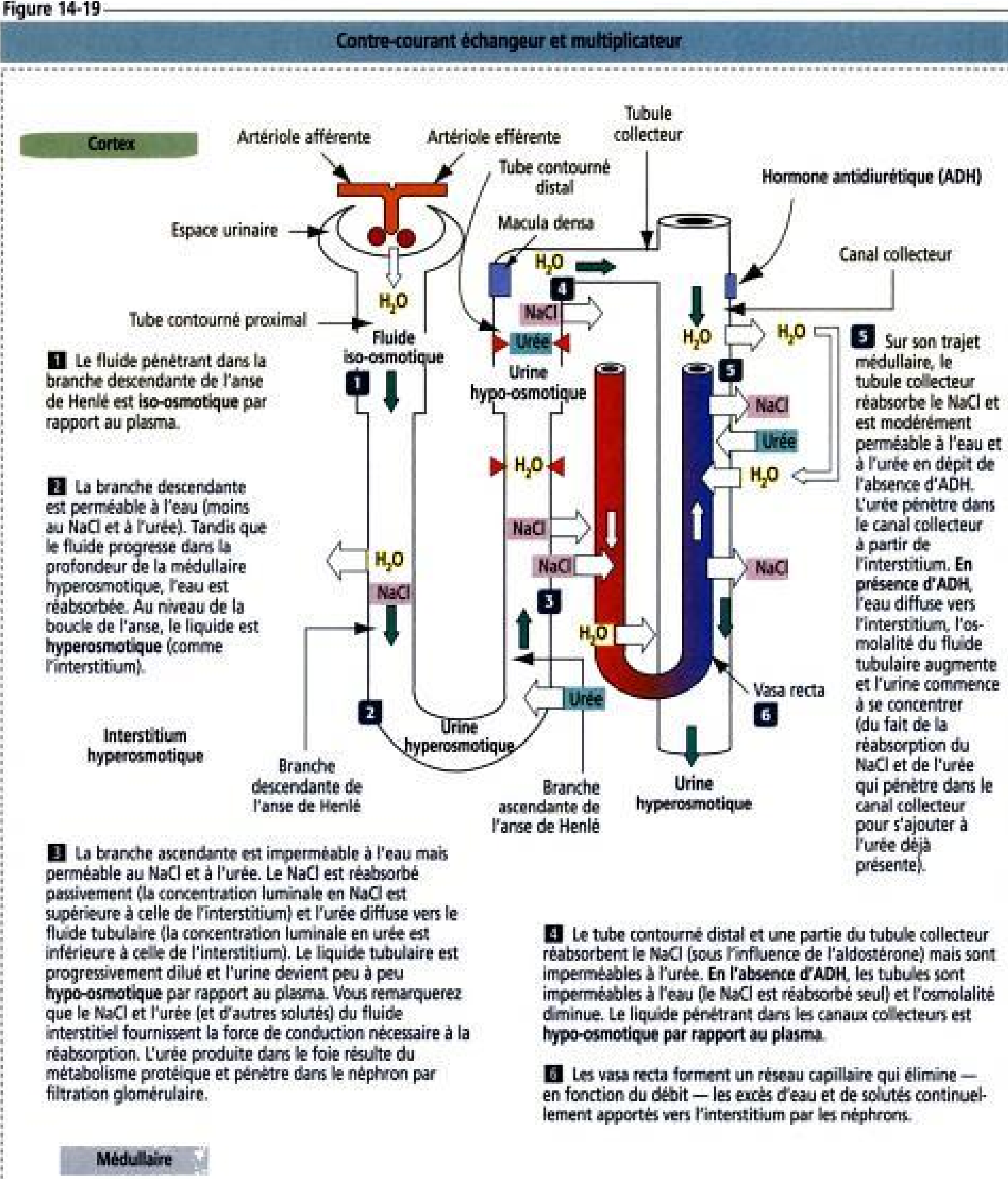
Les reins régulent l'équilibre hydrique et représentent le site principal d'élimination de l'eau de l'organisme. L'eau est également éliminée par évaporation au niveau de la peau et à partir de l'arbre respiratoire et du tube digestif (eau fécale et diarrhée).

L'excrétion d'eau par les reins s'effectue indépendamment des autres substances, telles que le Na^+, le Cl^-, le K^+, l'H^+ et l'urée. Le rein excrète soit de l'urine **concentrée** (hyperosmotique), soit de l'urine **diluée** (hypo-osmotique).

L'**hormone antidiurétique** régule le volume et l'osmolalité de l'urine sans modifier l'excrétion des autres solutés. Le rôle initial de l'ADH est d'augmenter la perméabilité à

Figure 14-19

Contre-courant échangeur et multiplicateur



1 Le fluide pénétrant dans la branche descendante de l'anse de Henlé est **iso-osmotique** par rapport au plasma.

2 La branche descendante est perméable à l'eau (moins au NaCl et à l'urée). Tandis que le fluide progresse dans la profondeur de la médullaire hyperosmotique, l'eau est réabsorbée. Au niveau de la boucle de l'anse, le liquide est **hyperosmotique** (comme l'interstitium).

3 La branche ascendante est imperméable à l'eau mais perméable au NaCl et à l'urée. Le NaCl est réabsorbé passivement (la concentration luminale en NaCl est supérieure à celle de l'interstitium) et l'urée diffuse vers le fluide tubulaire (la concentration luminale en urée est inférieure à celle de l'interstitium). Le liquide tubulaire est progressivement dilué et l'urine devient peu à peu **hypo-osmotique** par rapport au plasma. Vous remarquerez que le NaCl et l'urée (et d'autres solutés) du fluide interstitiel fournissent la force de conduction nécessaire à la réabsorption. L'urée produite dans le foie résulte du métabolisme protéique et pénètre dans le néphron par filtration glomérulaire.

4 Le tube contourné distal et une partie du tubule collecteur réabsorbent le NaCl (sous l'influence de l'aldostérone) mais sont imperméables à l'urée. **En l'absence d'ADH**, les tubules sont imperméables à l'eau (le NaCl est réabsorbé seul) et l'osmolalité diminue. Le liquide pénétrant dans les canaux collecteurs est **hypo-osmotique par rapport au plasma**.

5 Sur son trajet médullaire, le tubule collecteur réabsorbe le NaCl et est modérément perméable à l'eau et à l'urée en dépit de l'absence d'ADH. L'urée pénètre dans le canal collecteur à partir de l'interstitium. **En présence d'ADH**, l'eau diffuse vers l'interstitium, l'osmolalité du fluide tubulaire augmente et l'urine commence à se concentrer (du fait de la réabsorption du NaCl et de l'urée qui pénètre dans le canal collecteur pour s'ajouter à l'urée déjà présente).

6 Les vasa recta forment un réseau capillaire qui élimine — en fonction du débit — les excès d'eau et de solutés continuellement apportés vers l'interstitium par les néphrons.

l'eau du tubule collecteur. S'y ajoute une augmentation de la perméabilité à l'urée des canaux collecteurs au niveau de leur trajet dans la médullaire.

La Figure 14-19 résume les **étapes essentielles de la formation et de l'excrétion de l'urine**.

1. Le liquide provenant du tube contourné proximal et pénétrant dans l'anse de Henlé est **iso-osmotique** par rapport au plasma.

1 Diurétiques osmotiques (mannitol)

Les diurétiques osmotiques agissent sur le transport de l'eau à travers les cellules épithéliales bordant le **TCP** et la **branche descendante grêle de l'anse de Henlé**. Les diurétiques osmotiques pénètrent dans le néphron par filtration glomérulaire et génèrent un gradient de pression osmotique. **Les diurétiques osmotiques n'inhibent aucune protéine de transport membranaire spécifique.** Lorsque de l'urée et du glucose sont présents à des concentrations anormalement élevées (diabète sucré ou néphropathies), ils peuvent agir comme des diurétiques osmotiques.

2 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique diminuent la réabsorption de Na^+ par leurs effets sur l'anhydrase carbonique présente principalement dans le TCP. L'antiport Na^+, H^+ situé dans la membrane apicale des cellules du TCP agit sur les échanges de Na^+ et d'H^+. H^+ est sécrété dans le fluide tubulaire où il se combine avec le HCO_3^- filtré pour former du H_2CO_3. Le H_2CO_3 est hydrolysé en CO_2 et en H_2O par l'anhydrase carbonique localisée au niveau de la membrane apicale du TCP pour faciliter la réabsorption de CO_2 et d'H_2O. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique diminuent la réabsorption du HCO_3^-. Puisque la quantité d'H^+ sécrétée dépend du Na^+, l'inhibition de l'anhydrase carbonique provoque une diminution de la réabsorption de Na^+, H_2O et HCO_3^-, entraînant une natriurèse.

3 Diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide, dérivés mercuriels)

Les diurétiques de l'anse sont les diurétiques les plus puissants capables d'inhiber la réabsorption du Na^+ par la **branche ascendante large de l'anse de Henlé** en bloquant le symport Na^+, $2Cl^-$, K^+ situé dans la membrane apicale des cellules épithéliales. Les diurétiques de l'anse perturbent le processus à contre-courant multiplicateur (capacité à diluer ou à concentrer l'urine).

4 Diurétiques thiazidiques (chlorothiazide)

Les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption du Na^+ dans la **portion initiale du TCD** en bloquant le symport Na^+, Cl^- présent dans la membrane cellulaire apicale. Puisque l'eau ne peut traverser cette portion de néphron qui est le site de dilution de l'urine, les thiazidiques diminuent la capacité de dilution de l'urine en inhibant la réabsorption de NaCl.

2. La **branche descendante de l'anse de Henlé** est **très perméable à l'eau et moins au NaCl**. Au fur et à mesure de la progression du liquide dans l'interstitium hyperosmotique, l'eau et le NaCl s'équilibrent et le fluide tubulaire devient **hyperosmotique**.

3. Lorsque le liquide atteint la **courbure de l'anse**, sa composition est **hyperosmotique**.

4. La **branche ascendante de l'anse de Henlé** est **imperméable à l'eau**. Le NaCl, dont la concentration dans la lumière est supérieure à celle de l'interstitium, est réab-

sorbé et pénètre dans la portion descendante (artérielle) des vasa recta. Ainsi, le fluide quittant cette portion tubulaire est **hypo-osmotique** par rapport au plasma. Cette partie du néphron est appelée **segment de dilution.**

5. Le tube contourné distal et la portion corticale du tubule collecteur réabsorbent le NaCl. En l'**absence** d'ADH, **la** perméabilité à l'eau est faible. En **présence** d'ADH, l'eau diffuse en dehors du tubule collecteur dans l'interstitium et pénètre dans le segment ascendant (veineux) des vasa recta. Le processus de concentration de l'urine démarre.

6. Les **portions médullaires** du tubule collecteur réabsorbent l'urée. L'eau est réabsorbée en petite quantité et l'urine est concentrée.

Le mécanisme par lequel l'anse de Henlé génère le gradient interstitiel hypertonique est appelé **contre-courant multiplicateur.** Cette appellation repose sur le fait que **la circulation du fluide se fait dans des directions opposées (à contre-courant)** dans les deux branches parallèles de l'anse de Henlé.

Il faut remarquer que : (1) le fluide circule **dans la médullaire** au niveau de la branche descendante et **en dehors de la médullaire** au niveau de la branche ascendante. (2) La circulation à contre-courant à l'intérieur des branches descendante et ascendante de l'anse de Henlé « multiplie » le gradient osmotique entre le fluide tubulaire de la branche descendante et celui de la branche ascendante. (3) La **nature hyperosmotique de l'interstitium** est générée par la réabsorption du NaCl dans la **branche ascendante** de l'anse de Henlé. Ceci est important pour que le tube urinifère puisse excréter une urine hyperosmotique par rapport au plasma. (4) La concentration en NaCl augmente progressivement lorsque l'on s'enfonce dans la médullaire. La plus forte concentration en NaCl est observée au niveau de la papille. Ce **gradient médullaire** résulte de l'accumulation du NaCl réabsorbé par le mécanisme du contre-courant multiplicateur. (5) Les **vasa recta** apportent des nutriments et de l'oxygène aux tubes urinifères. Ils éliminent également les excès d'eau et de solutés, apportés en permanence par ce même mécanisme. Une augmentation du débit sanguin dans les vasa recta inhibe le gradient médullaire.

Application clinique : mécanisme d'action des diurétiques

La principale fonction des diurétiques est d'augmenter l'excrétion de Na^+ en inhibant sa réabsorption par le néphron. L'effet des diurétiques dépend du volume du compartiment liquidien extracellulaire (CLE) et du volume circulant efficace (VCE). Si le VCE diminue, le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue, le taux de Na^+ filtré est réduit et la réabsorption de Na^+ par le tube contourné proximal augmente.

Si l'on garde ces éléments en mémoire, on comprend que l'action des diurétiques agissant sur le tube contourné distal peut être compromise par la présence d'une concentration en Na^+ plus basse lorsque le VCE est réduit.

La Figure 14-20 schématise les mécanismes d'action des diurétiques osmotiques, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des diurétiques de l'anse et des diurétiques thiazidiques.

Les **diurétiques osmotiques** inhibent la réabsorption d'eau et de solutés dans le tube contourné proximal et la branche descendante grêle de l'anse de Henlé.

Les **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** inhibent la réabsorption du Na^+, du HCO_3^- et de l'eau au niveau du tube contourné proximal.

Les **diurétiques de l'anse** inhibent la réabsorption du NaCl au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Près de 25 % du taux de Na^+ filtré peuvent être excrétés grâce à l'action de cette classe de diurétiques.

Les **diurétiques thiazidiques** inhibent la réabsorption du NaCl au niveau du tube contourné distal.

Objectifs pédagogiques

La partie IV, **Tube digestif**, inclut les **parties supérieure et inférieure du tube digestif**, et les **glandes exocrines digestives**.

L'**ingestion**, la **digestion**, l'**absorption des nutriments** et l'**élimination des déchets métaboliques** sont les principales fonctions de ce tube musculaire, appelé tube digestif, et des **glandes exocrines** qui lui sont associées. Le tube digestif assure la transformation des aliments en petites molécules pouvant être absorbées par l'épithélium intestinal avant d'être transférées dans le sang circulant.

Dans le Chapitre 15, **Partie supérieure du tube digestif** :

1. Vous découvrirez l'organisation histologique de la cavité buccale, de la langue et des dents. Ces constituants transforment mécaniquement la nourriture ingérée, qui est également humidifiée et mélangée aux sécrétions des glandes salivaires avant d'être avalée. Vous étudierez la structure et la fonction des bourgeons du goût.
2. Vous étudierez également les différences structurales et fonctionnelles importantes existant entre l'oropharynx, l'œsophage et l'estomac, ainsi que la participation des muscles du pharynx et de l'œsophage à la propulsion des aliments solides et liquides vers l'estomac.
3. Vous apprendrez comment les replis muqueux et sous-muqueux (rugae) gastriques permettent la distension progressive de la lumière de l'estomac.
4. Vous découvrirez les caractéristiques des **cellules principales** et **pariétales** de l'estomac qui vous permettront de comprendre les mécanismes de dégradation enzymatique et chimique des substances ingérées.

Dans le Chapitre 16, **Partie inférieure du tube digestif** :

1. Vous apprendrez à distinguer la muqueuse du duodénum de celle du jéjunum et de l'iléon, et découvrirez que les **plis circulaires** (ou valvules conniventes) de l'intestin grêle représentent le premier degré d'amplification de la surface d'absorption intestinale.
2. Vous étudierez les constituants de l'intestin grêle et du gros intestin qui participent à la défense contre les agents pathogènes ingérés avec les aliments ou résidant dans le tube digestif.
3. Vous découvrirez comment les cellules épithéliales intestinales, ou **entérocytes**, absorbent les molécules digérées pour les transférer dans la circulation sanguine.
4. Vous apprendrez comment un système diffus de **cellules entéro-endocrines** participe aux fonctions digestives.

Dans le Chapitre 17, **Glandes exocrines du tube digestif, foie et voies biliaires** :

1. Vous apprendrez les différences existant entre les **glandes salivaires buccales** — **parotides**, glandes **sub-linguales** et **sous-maxillaires**.
2. Vous découvrirez l'organisation histologique du pancréas exocrine et quelles sont les cellules qui synthétisent les zymogènes, les proenzymes et les électrolytes jouant un rôle de tampon.
3. Vous apprendrez à identifier les composants du **lobule hépatique et associerez ces données structurales à la production et au transport de la bile et à la transformation des substances absorbées par l'intestin grêle et transportées par la veine porte jusqu'aux hépatocytes**.
4. Vous découvrirez comment l'hépatocyte détoxifie l'organisme, stocke du glycogène et participe à la transformation de la bilirubine.

Hidden page

Le **palais mou** et la **luette** sont revêtus d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant s'étendant dans l'oropharynx où il est en continuité avec l'épithélium cylindrique cilié pseudostratifié de la partie supérieure de l'appareil respiratoire. La sous-muqueuse est lâche et contient d'abondantes glandes muqueuses et séreuses. Des fibres musculaires squelettiques sont présentes au niveau du palais mou et de la luette.

Figure 15-1

La langue

La langue

Les deux tiers antérieurs de la langue sont constitués d'une masse centrale de **muscle squelettique** orienté dans trois directions : **longitudinale, transversale** et **oblique**. Son tiers postérieur contient des amas de tissu lymphoïde formant les **amygdales linguales**.

La face dorsale de la langue est recouverte d'un **épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant** reposant sur un chorion associé au cœur musculaire de la langue. Des **glandes séreuses** et **muqueuses** s'étendent à travers le chorion et le muscle. Leurs canaux s'ouvrent dans les **cryptes** et les **sillons** des **amygdales linguales** et des **papilles caliciformes**, respectivement.

La face dorsale de la langue contient de nombreuses projections muqueuses appelées **papilles linguales** (Figure 15-1). Chaque papille linguale est formée d'un axe de tissu conjonctif richement vascularisé et d'une couche d'épithélium pavimenteux stratifié de revêtement. Selon leur forme, on distingue quatre types de papilles linguales : (1) les **papilles filiformes** (étroites et coniques), les plus nombreuses, (2) les **papilles fongiformes** (en forme de champignon), (3) les **papilles caliciformes** et (4) les **papilles foliaires** (en forme de feuille), rudimentaires chez l'homme mais bien développées chez le lapin et le singe.

Les bourgeons du goût se localisent dans toutes les papilles linguales exceptées les papilles filiformes. Ce sont des structures épithéliales en forme de tonneau contenant des cellules chimiosensorielles appelées **récepteurs gustatifs**. Les récepteurs gustatifs sont en contact synaptique avec les terminaisons des nerfs gustatifs.

Les **papilles caliciformes** (disposées en palissade) se localisent dans la partie postérieure de la langue, alignées **en avant du sulcus terminalis**. Les papilles caliciformes occupent un récessus de la muqueuse et sont de ce fait entourées par un **sillon** ou **fossé circulaire** (n.d.t. : ou vallum).

Des **glandes séreuses, les glandes de von Ebner**, situées dans le tissu conjonctif, au contact du muscle sous-jacent, sont associées aux papilles caliciformes. **Les canaux des glandes de von Ebner s'ouvrent dans le plancher du sillon circulaire.**

Les parties latérales des papilles caliciformes et la paroi du sillon qui leur fait face contiennent plusieurs **bourgeons du goût**. Selon les espèces, chaque bourgeon du goût renferme de 50 à 150 cellules dont l'extrémité apicale étroite se termine dans un **pore gustatif**. Un bourgeon du goût possède trois composants cellulaires (Figure 15-2) : (1) des **cellules réceptrices du goût**, (2) des **cellules de soutien** (ou cellules du goût immatures) et (3) des **cellules précurseurs** (ou cellules basales).

Les **cellules réceptrices du goût** ont une durée de vie de 10 à 14 jours. **Les cellules précurseurs donnent naissance aux cellules de soutien** (ou **cellules du goût immatures**) **qui, à leur tour, se transforment en cellules du goût matures.** La partie basale d'une cellule réceptrice du goût est en contact avec une **terminaison nerveuse afférente** provenant des neurones des ganglions sensoriels des nerfs **facial, glosso-pharyngien** et **vague**.

Le **sucré**, l'**acide**, l'**amer** et le **salé** sont les quatre perceptions gustatives classiques. Il en existe une cinquième, l'**umami** (le goût du glutamate de sodium). Une perception gustative spécifique correspond à des cellules réceptrices du goût spécifiques. Le **nerf facial** transporte les cinq types de perceptions gustatives ; le **nerf glosso-pharyngien** véhicule les perceptions sucrée et amère.

Le goût est déclenché lorsque des substances chimiques solubles, appelées **substances gustatives**, diffusent à travers le pore gustatif et interagissent avec les sous-unités α, β et δ de la **protéine-G** (appelée **gustducine**) **liées aux récepteurs gustatifs** (**TR1** et **TR2**, pour *taste receptors* 1 et 2) présents dans les **microvillosités apicales** des **cellules réceptrices du goût**. Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 3, Signalisation cellulaire, le guanosine triphosphate (GTP), en se fixant sur la sous-unité α du complexe protéine-G, active des molécules-cibles (canaux ioniques situés dans les cellules réceptrices du goût). Les modifications ioniques survenant à l'intérieur des cellules du goût provoquent la dépolarisation (voir Figure 15-2) ou l'hyperpolarisation des cellules réceptrices. Une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire déclenche la libération de neurotransmetteurs au niveau de la synapse afférente avec la terminaison nerveuse afférente. Certaines cellules réceptrices du goût ne réagissent qu'à l'une des substances gustatives de base. D'autres sont sensibles à plusieurs goûts.

La dent

Chez l'homme adulte, la dentition comprend 32 dents définitives. Les 16 dents supérieures sont incluses dans les **arcades dentaires** (alvéolaires) du maxillaire supérieur. Les

Figure 15-2

Le bourgeon du goût

2 Le **complexe G** (encore appelé **gustducine** du fait de sa ressemblance avec la **transducine** des photorécepteurs de la rétine) est activée par la fixation du GTP sur la sous-unité α du complexe G.

3 Le **complexe sous-unité α-GTP** ouvre et ferme les **canaux ioniques** pour rendre l'intérieur de la cellule chargé positivement (**dépolarisation**)

4 Ca^{2+} déclenche la libération de neurotransmetteurs par la cellule du goût.

Hidden page

Du fait de l'absence d'espace pour le gonflement dans la chambre pulpaire, l'irrigation sanguine est interrompue par la compression, ce qui entraîne la mort rapide des cellules pulpaires.

Cément

Le cément est un tissu minéralisé de type osseux recouvrant la face externe de la racine. Comme l'os, le cément est constitué de fibrilles de collagène calcifiées et de cellules « piégées » au milieu d'elles, comme les ostéocytes, appelées **cémentocytes**.

Le cément entre en contact avec l'émail au niveau de **la jonction cément-émail** et sépare la couronne de la racine au niveau d'une région appelée **collet** de la dent. La couche la plus externe du cément, non calcifiée, est produite par les **cémentoblastes**, au contact du **ligament périodontique**, ligament suspenseur riche en collagène, en fibroblastes et très vascularisé, qui retient la dent dans la cavité de l'os alvéolaire. La robustesse des fibres du ligament périodontique est responsable d'une mobilité des dents et d'un attachement solide à l'os, deux propriétés utilisées dans les traitements orthodontiques.

Améloblastes

Les **améloblastes** sont les cellules qui produisent l'émail et ne s'observent qu'au cours du développement de la dent. L'améloblaste (Figure 15-6) est une cellule cylindrique polarisée dont le noyau est situé dans la région basale où il est entouré de mitochondries. La région supranucléaire contient de nombreuses citernes de réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi.

Sous les complexes jonctionnels apicaux unissant des améloblastes contigus, le domaine apical émet un large prolongement, la **fibre de Tomes**, à proximité de la matrice de l'émail calcifiée. Le domaine apical renferme de nombreux granules sécrétoires contenant les précurseurs glycoprotéiques de la matrice de l'émail.

L'**émail** est la substance la plus dure du corps humain. Environ 99 % de l'émail sont composés de cristaux d'hydroxyapatite ; moins de 1 % sont de nature de protéique. L'émail nouvellement sécrété contient une forte proportion de protéine (environ 30 %) dont la concentration diminue jusqu'à 1 % au cours de la minéralisation de l'émail. Deux types de protéines ont été identifiées : l'**amélogénine** et l'**énaméline**.

L'amélogénine est le constituant principal et n'existe que dans l'émail en développement. L'énaméline est un composant secondaire. L'**amélogenèse imparfaite** est une maladie héréditaire affectant la formation de l'émail de la dent ; l'émail altéré n'atteint pas un niveau d'épaisseur normal. Cette maladie résulte d'une mutation du gène de l'amélogénine.

Le microscope électronique révèle que l'émail est constitué de fins **bâtonnets** (ou prismes) **d'émail** ondulés séparés par une **région interprismatique** dont la structure est analogue à celle des bâtonnets mais dont les cristaux sont orientés dans une direction différente. Chaque bâtonnet est revêtu d'une fine couche de matrice organique, appelée **gaine du bâtonnet**.

Organisation générale du tube digestif

Avant d'étudier séparément chaque segment du tube digestif, il est important d'en décrire d'abord l'organisation générale afin de comprendre que chacun d'entre eux ne fonctionne pas comme une unité indépendante.

Commençons par les caractères histologiques communs à l'ensemble du tube digestif : il faut savoir, qu'excepté au niveau de la cavité buccale, le tube digestif possède une organisation histologique uniforme. Toutefois, cette organisation est caractérisée par des variations structurales distinctes importantes qui reflètent les modifications d'activité fonctionnelle.

Après la cavité buccale, le tube digestif comprend quatre organes principaux : l'**œsophage**, l'**estomac**, l'**intestin grêle** et le **gros intestin**. Chacun des ces organes est constitué de quatre couches concentriques (Figure 15-7) : (1) la **muqueuse**, (2) la **sous-muqueuse**, (3) la **musculeuse** et (4) l'**adventice** ou **séreuse**.

La muqueuse comprend trois composants : un **épithélium de revêtement**, un **chorion** sous-jacent de tissu conjonctif lâche vascularisé et une fine couche de muscle lisse, la **musculaire muqueuse**.

Figure 15-7

Organisation histologique générale du tube digestif

Duodénum
Jéjunum
Villosités
Œsophage
Estomac
Côlon
Orifice d'une glande
Glande sous-muqueuse œsophagienne

Couche circulaire
Couche longitudinale
Adventice (ou sous-séreuse)
Adventice /Séreuse
Séreuse
Plexus de Meissner (sous-muqueux)
Plexus d'Auerbach (myentérique)
et hépatique

Dans le chorion, on trouve des îlots lymphoïdes et des cellules immunocompétentes (lymphocytes, plasmocytes et macrophages) clairsemées. Le chorion de l'intestin grêle et du gros intestin est un site important de réactions immunitaires (voir Chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif).

L'épithélium de revêtement s'invagine pour former des **glandes**, qui s'étendent dans le **chorion** (**glandes muqueuses**) ou la **sous-muqueuse** (**glandes sous-muqueuses**), ou des **canaux**, transportant les sécrétions provenant du foie et du pancréas à travers la paroi du tube digestif (duodénum) jusqu'à sa lumière.

Dans l'estomac et l'intestin grêle, la muqueuse et la sous-muqueuse s'étendent toutes deux vers la lumière en formant des replis, appelés respectivement rugae et plis. Ailleurs, la muqueuse seule projette dans la lumière des expansions digitiformes appelées villosités. **Les glandes muqueuses augmentent la capacité sécrétoire** tandis que **les villosités augmentent la capacité d'absorption du tube digestif.**

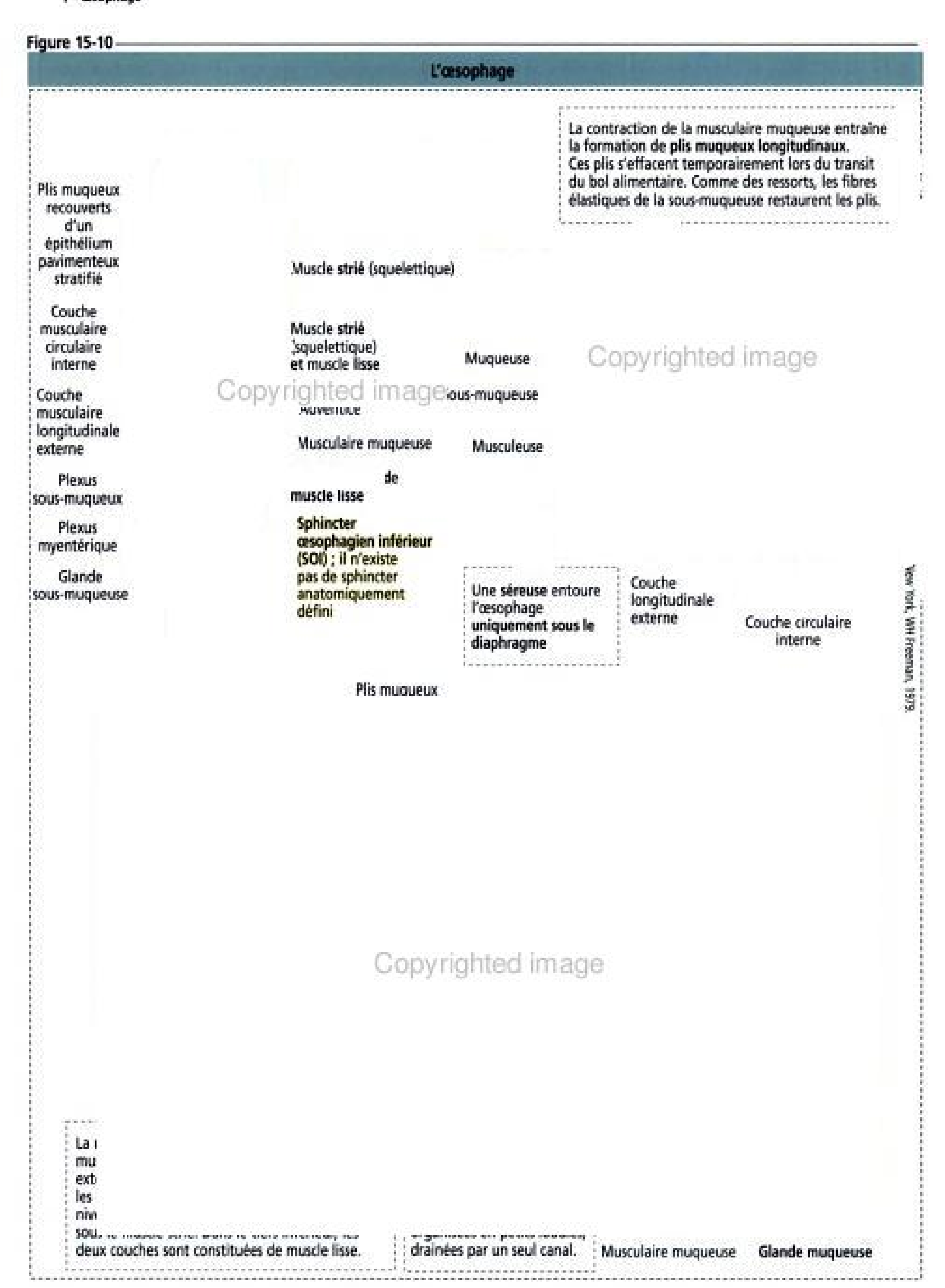
La **muqueuse** subit d'importantes variations d'un segment à l'autre du tractus digestif. La sous-muqueuse est constituée d'un tissu conjonctif dense irrégulier contenant de gros vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs se ramifiant dans la muqueuse et la musculeuse. On trouve des glandes dans la sous-muqueuse de l'œsophage et du duodénum.

La **musculeuse** comprend deux couches de muscle lisse : les fibres musculaires lisses de la couche interne se disposent autour de la lumière digestive (couche circulaire) ; celles de la couche externe se disposent le long du tube digestif (couche longitudinale). La **contraction des fibres de la couche circulaire réduit le diamètre de la lumière ; la contraction des fibres de la couche longitudinale diminue la longueur du tube digestif.** On trouve des fibres musculaires squelettiques dans la partie supérieure de l'œsophage et le sphincter anal.

L'**adventice** du tube digestif est formée de plusieurs couches de tissu conjonctif en continuité avec les tissus conjonctifs adjacents. Lorsque le tube digestif est suspendu par le mésentère ou péritoine, l'adventice est recouverte par un **mésothélium** (**épithélium pavimenteux simple**) reposant sur une fine couche conjonctive, l'ensemble formant une **séreuse**, ou membrane séreuse.

Hidden page

Figure 15-10


L'œsophage
La contraction de la musculaire muqueuse entraîne la formation de **plis muqueux longitudinaux**. Ces plis s'effacent temporairement lors du transit du bol alimentaire. Comme des ressorts, les fibres élastiques de la sous-muqueuse restaurent les plis.
Plis muqueux recouverts d'un épithélium pavimenteux stratifié
Couche musculaire circulaire interne
Couche musculaire longitudinale externe
Plexus sous-muqueux
Plexus myentérique
Glande sous-muqueuse
Muscle strié (squelettique)
Muscle strié (squelettique) et muscle lisse
Muqueuse
Sous-muqueuse
Adventice
Musculaire muqueuse
Musculeuse
de
muscle lisse
Sphincter œsophagien inférieur (SOI) ; il n'existe pas de sphincter anatomiquement défini
Une séreuse entoure l'œsophage uniquement sous le diaphragme
Couche longitudinale externe
Couche circulaire interne
Plis muqueux
Copyrighted image
deux couches sont constituées de muscle lisse.
drainées par un seul canal.
Musculaire muqueuse
Glande muqueuse
New York, WH Freeman, 1979.

Les **glandes muqueuses tubulaires**, uniquement localisées dans le chorion, ressemblent aux glandes cardiales de l'estomac et sont appelées glandes œsophagiennes cardiales (Figure 15-10). Leurs canaux excréteurs rejoignent un canal plus large qui s'ouvre à la base d'une papille.

Les **glandes sous-muqueuses tubulo-acineuses**, situées dans la sous-muqueuse juste en dessous de la musculaire muqueuse, s'organisent en petits lobules drainés par un canal unique. Les acini sont bordés par deux types de cellules sécrétoires : des cellules **muqueuses** et des cellules **séreuses**, ces dernières renfermant des granules contenant du lysozyme.

La composition des couches circulaire ou circonférencielle interne et longitudinale externe de la **musculeuse** subit des **variations segmentaires**. Dans le **tiers supérieur** de l'œsophage, les deux couches sont constituées de **muscle strié**. Au niveau du **tiers moyen**, on observe des fibres **musculaires lisses dans la profondeur du muscle strié**. Dans le **tiers inférieur**, les deux couches de la musculeuse contiennent des **cellules musculaires lisses.**

Application clinique : mécanisme de la déglutition et dysphagie

L'œsophage possède **deux sphincters** : (1) le **sphincter œsophagien supérieur** (SOS), anatomiquement défini, ou **sphincter cricopharyngien** ; (2) le **sphincter œsophagien inférieur** (SOI), fonctionnellement défini, ou **sphincter œsogastrique**. Le SOS **participe à la phase initiale de la déglutition**. Le SOI **empêche le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage**.

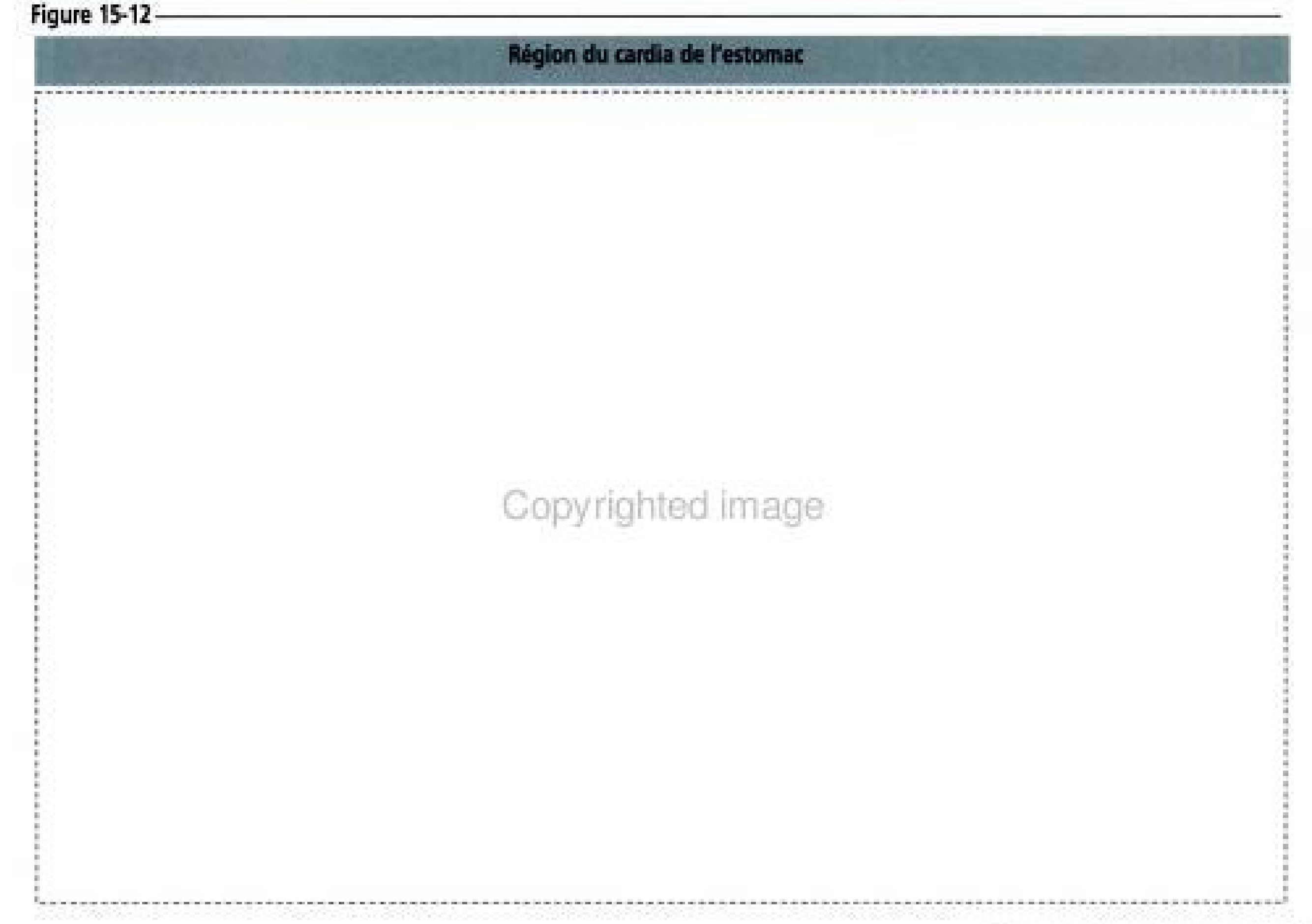
Du fait que l'épithélium pavimenteux stratifié revêtant l'œsophage peut être remplacé à son extrémité inférieure par un épithélium cylindrique peu résistant, un reflux des sécrétions gastriques acides provoque une inflammation chronique (**œsophagite de reflux**) ou une ulcération et une difficulté à déglutir (**dysphagie**). La persistance de cette situation aboutit à une fibrose et à un éventuel rétrécissement de la lumière du bas œsophage.

Lorsque l'orifice diaphragmatique permettant le passage de l'œsophage reste béant au cours du développement, une **hernie hiatale** permet à une portion de l'estomac de remonter dans la cavité thoracique. Dans les **hernies hiatales par glissement**, l'estomac passe à travers l'orifice diaphragmatique normalement occupé par la partie inférieure de l'œsophage. Une œsophagite de reflux et une ulcération peptique dans la partie intrathoracique de l'estomac et le bas œsophage provoquent des difficultés pour déglutir et la sensation de masse dans la gorge. Cette situation, bien connue des médecins généralistes, affecte en particulier les femmes jeunes.

Les mouvements impliqués dans la déglutition sont coordonnés par des nerfs provenant des troncs sympathiques cervical et thoracique, formant des plexus dans la sous-muqueuse et entre les couches interne et externe de la musculeuse. Les maladies affectant ce système neuromusculaire peuvent se traduire par des spasmes musculaires, des difficultés à déglutir et des douleurs rétrosternales.

Figure 15-12

Région du cardia de l'estomac



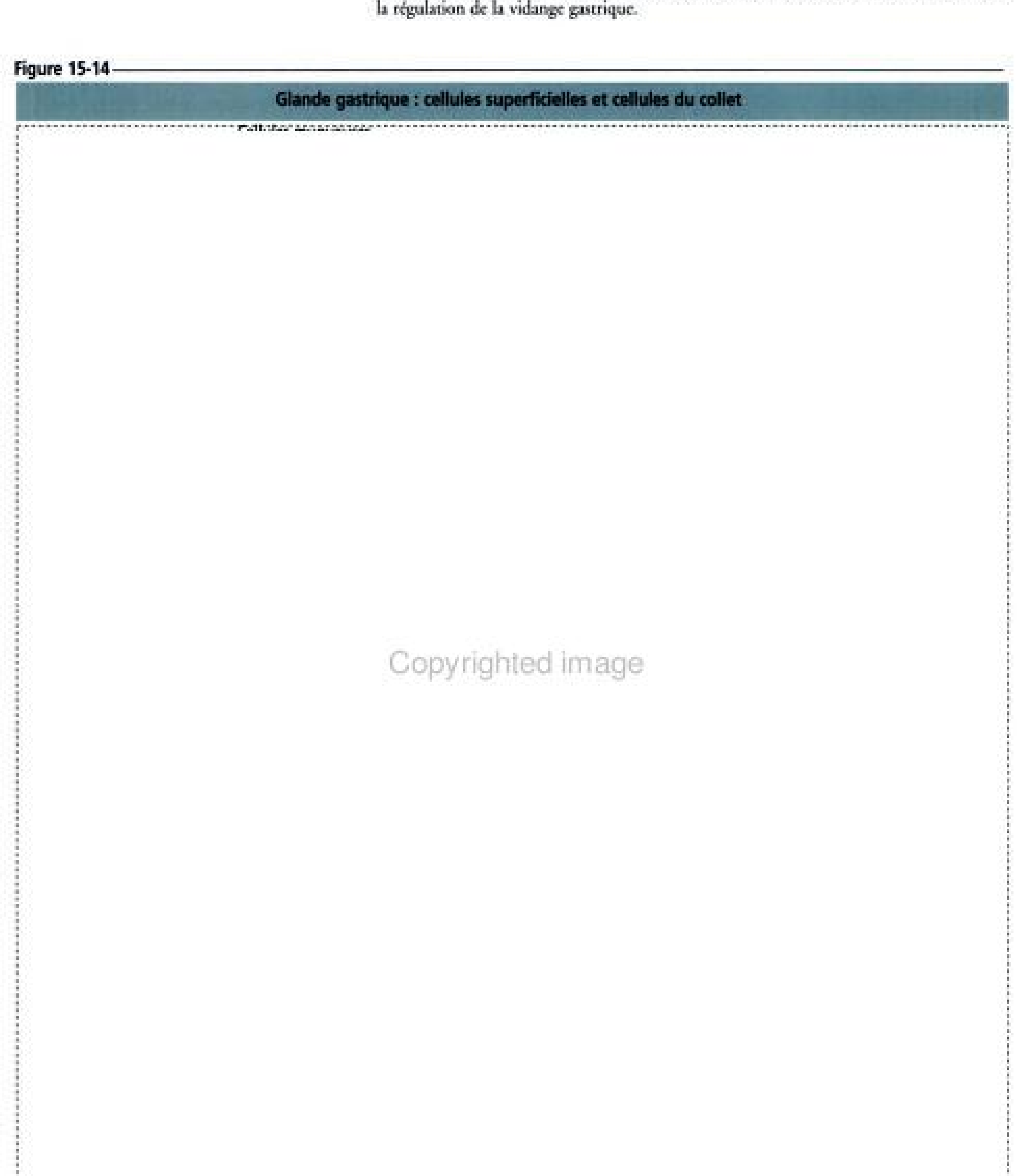
Hidden page

fois la nourriture transformée en un fluide épais (chyme), elle est peu à peu libérée dans le duodénum.

L'estomac comprend quatre régions : (1) le **cardia**, une zone de 2 à 3 cm de large entourant l'orifice œsophagien, (2) le **fundus**, s'étendant à gauche de l'orifice œsophagien, (3) le **corps**, une région centrale étendue et (4) l'**antre pylorique** (Gr. *pyloros*, portier) se terminant au niveau de l'orifice gastroduodénal. Si l'on se fonde sur les caractéristiques de **motilité** de l'estomac, on peut distinguer une région **proximale**, comprenant le fundus et la partie supérieure du corps, qui se relâche au cours de la déglutition, et une région **distale**, formée de la partie inférieure du corps et de l'antre, participant à la régulation de la vidange gastrique.

Figure 15-14

Glande gastrique : cellules superficielles et cellules du collet



Les cellules pariétales prédominent au niveau du collet et de la partie supérieure de la glande gastrique, et sont unies aux cellules principales par des complexes jonctionnels. Les cellules pariétales produisent l'**acide chlorhydrique** du liquide gastrique et le **facteur intrinsèque**, une glycoprotéine qui se fixe sur la vitamine B_{12} pour faciliter son absorption dans la partie supérieure de l'intestin grêle.

Les cellules pariétales ont trois composants particuliers (voir Figure 15-15) : (1) d'**abondantes mitochondries**, occupant environ 40 % du volume cellulaire et fournissant l'adénosine triphosphate (**ATP**) nécessaire à la pompe à **protons** de la lumière du canalicule intracellulaire. (2) Un **réseau canaliculaire intracellulaire**, formé par une invagination de la surface cellulaire apicale en continuité avec la lumière de la glande gastrique, bordée de nombreuses **microvillosités**. (3) Un **système tubulovésiculaire riche en ATPase H^+,K^+-dépendante**, réparti le long du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale à l'état quiescent.

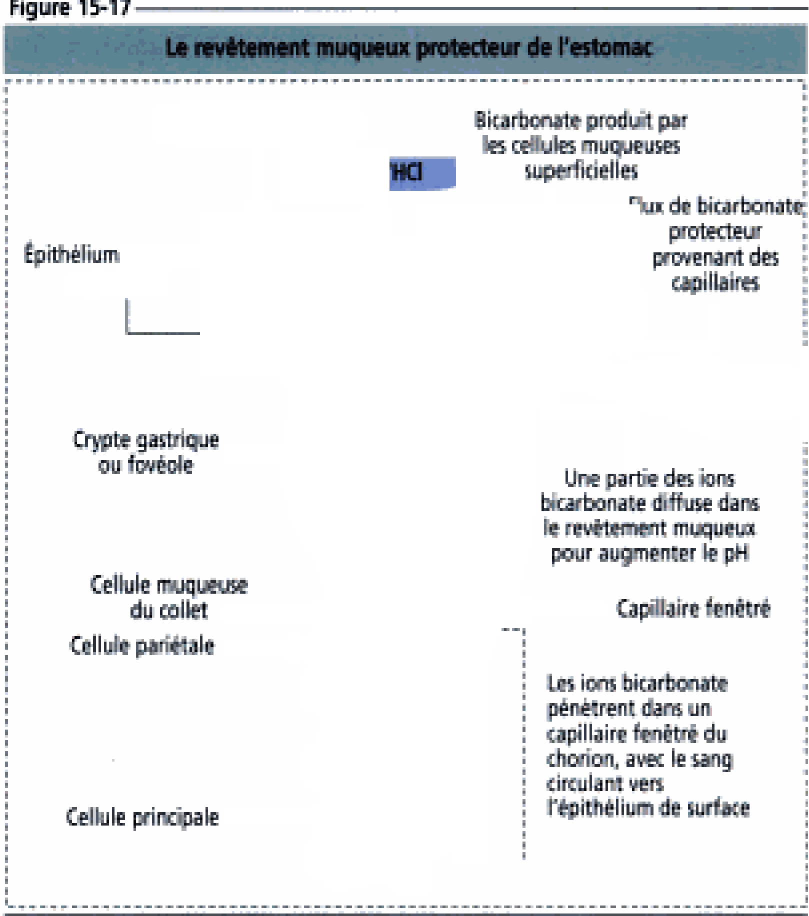
Après stimulation, le système tubulovésiculaire fusionne avec la membrane du canalicule sécrétoire dont les nombreuses microvillosités se projettent dans l'espace canaliculaire. La fusion membranaire augmente la quantité d'ATPase H^+,K^+ et agrandit le canalicule intracellulaire. L'ATPase H^+,K^+ représente environ 80 % du contenu protéique de la membrane plasmique des microvillosités.

acide
à celle



Figure 15-17

Le revêtement muqueux protecteur de l'estomac



la fusion membranaire du système tubulovésiculaire avec le système canaliculaire intracellulaire.

L'**acétylcholine**, médiateur parasympathique, et la **gastrine**, un peptide, produites par les cellules entéro-endocrines de l'antre pylorique, induisent les cellules pariétales à sécréter du HCl (voir Figure 15-19). L'acétylcholine stimule également la libération de gastrine. L'**histamine** potentialise les effets de l'acétylcholine et de la gastrine sur la sécrétion cellulaire pariétale après s'être fixée sur le **récepteur à l'histamine** H_2. L'histamine est produite par les **cellules de type entérochromaffine** (*enterochromaffin-like cells*, ECL) dans le chorion entourant les glandes gastriques. La **cimétidine** est un antagoniste du récepteur H_2 inhibant la sécrétion acide histamine-dépendante.

L'ATPase H^+,K^+-dépendante facilite l'échange d'H^+ et de K^+. Cl^- et Na^+ (provenant de la dissociation du NaCl) sont activement transportés dans la lumière du canalicule intracellulaire, ce qui aboutit à la production d'HCl. K^+ et Na^+ sont recyclés à l'intérieur de la cellule par des pompes distinctes dès qu'H^+ a pris leur place. L'**oméprazole**, qui possède une affinité de liaison pour l'ATPase H^+,K^+-dépendante, inactive la sécrétion acide et représente un agent efficace dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal.

L'**eau** pénètre dans la cellule par osmose — du fait de la sécrétion d'ions dans le canalicule — et se dissocie en H^+ et en ions hydroxyle (HO^-). Le **dioxyde de carbone**, ayant pénétré dans la cellule à partir du sang ou formé au cours du métabolisme de la cellule, se combine avec l'HO^- pour former de l'**acide carbonique** sous l'influence de l'**anhydrase carbonique**. L'acide carbonique se dissocie en **ions bicarbonate** (HCO_3^-) et en **ions hydrogène**. HCO_3^- diffuse en dehors de la cellule dans le sang et contribue à l'augmentation du pH plasmatique au cours de la digestion.

Application clinique : barrière muqueuse gastrique et infection à *Helicobacter pylori*

Il faut considérer le liquide gastrique comme une combinaison de deux sécrétions séparées : (1) un **composant protecteur représenté par un gel muqueux alcalin**, produit par les cellules muqueuses superficielles et du collet, et (2) l'HCl et la pepsine, **deux sécrétions des cellules principales et pariétales potentiellement agressives**. Le composant

Figure 15-18

***Helicobacter pylori*, inflammation gastrique chronique et ulcères**

protecteur est **constitutif** ; il est présent en permanence. Le composant agressif est **facultatif** car les taux d'acide chlorhydrique et de pepsine augmentent par rapport à un niveau de base après l'ingestion de nourriture.

Le revêtement muqueux gastrique visqueux, fortement glycosylé — produit par les cellules muqueuses superficielles et les cellules muqueuses du collet — maintient un pH neutre au niveau de la surface des cellules épithéliales de l'estomac. De plus, les cellules muqueuses superficielles riches en mitochondries (voir Figure 15-14) produisent des ions HCO_3^- qui diffusent dans le gel muqueux superficiel. Rappelez-vous l'application clinique au cours des vomissements chroniques du Na^+, K^+ et Cl^- présents dans la barrière muqueuse protectrice et le liquide gastrique.

Les ions HCO_3^-, produits par les cellules pariétales, pénètrent dans les capillaires fenêtrés du chorion. Une partie d'entre eux diffusent dans le revêtement muqueux et neutralisent le pH bas du contenu en HCl de la lumière gastrique, à proximité des cellules muqueuses superficielles (Figure 15-17).

Cependant, le revêtement muqueux recouvrant l'épithélium gastrique, en particulier au niveau de l'**antre pylorique**, est un lieu de résidence pour une bactérie flagellée, *Helicobacter pylori*, en dépit d'un environnement hostile.

H.pylori survit et se réplique dans la lumière gastrique. Sa présence a été associée à la survenue d'ulcères gastroduodénaux et d'adénocarcinomes de l'estomac.

La pathogénie d'*H.pylori* comprend trois phases (Figure 15-18) :

1. Une **phase active** dans laquelle les bactéries mobiles augmentent le pH gastrique en produisant des ions **ammonium** par l'intermédiaire d'une **uréase**.

2. Une **phase statique**, correspondant à la fixation des bactéries sur des **récepteurs contenant du fucose** présents à la surface des cellules muqueuses superficielles de la région pylorique. La fixation d'*H.pylori* se traduit par la production de **protéases cytotoxiques** assurant à la bactérie un apport nutritionnel à partir des cellules muqueuses superficielles et attirant également les leucocytes. La production d'ions ammonium et de protéases cytotoxiques est corrélée au développement d'ulcères de la muqueuse pylorique.

3. Au cours de la dernière **phase de colonisation**, *H.pylori* se détache des récepteurs contenant du fucose de l'épithélium muqueux de surface, augmente en nombre par réplication à l'intérieur du revêtement muqueux et se fixe sur des glycoprotéines contenant de l'acide sialique. En dépit du turn-over rapide des cellules gastriques mucosécrétantes, *H.pylori* évite d'être éliminé en même temps que les cellules épithéliales mortes en produisant une uréase et en faisant preuve d'une grande mobilité.

Environ 20 % de la population sont infectés par *H.pylori* à partir de l'âge de 20 ans. L'incidence de l'infection atteint 60 % à partir de 60 ans.

La plupart des sujets infectés sont cliniquement asymptomatiques. L'augmentation de la preuve de l'origine infectieuse de la maladie ulcéreuse et de la gastrite chronique conduit à traiter par les antibiotiques tout patient ulcéreux chez qui *H.pylori* a été mis en évidence.

Plus récemment, la recherche s'est concentrée sur les adhésines et les récepteurs contenant du fucose qui pourraient représenter des cibles thérapeutiques. L'objectif est d'empêcher la fixation de la bactérie pathogène en utilisant des antibiotiques n'interférant pas avec la flore bactérienne endogène.

Cellules endocrines gastro-intestinales

Les fonctions du tube digestif sont régulées par des **hormones peptidiques**, produites par les cellules endocrines gastro-intestinales, et par des **médiateurs neuro-endocrines**, provenant des neurones.

Les hormones peptidiques sont synthétisées par les cellules endocrines gastro-intestinales dispersées dans la muqueuse, depuis l'estomac jusqu'au côlon. La population de cellules endocrines gastro-entériques est si importante que le tube digestif est considéré comme **l'organe endocrinien le plus développé de l'organisme**.

Les cellules endocrines gastro-intestinales appartiennent au **système APUD** (***a**mine **p**recursor **u**ptake and **d**ecarboxylation*), ainsi appelé en raison de leurs propriétés de capture et de décarboxylation des précurseurs des amines biogènes des acides aminés (Figure 15-19). Toutefois, ces cellules n'accumulant pas toutes de précurseurs d'amines, la désignation APUD a été remplacée par le terme SNED (**s**ystème **n**euro-**e**ndocrinien **d**iffus ou *diffuse neuroendocrine system*, DNES).

Les médiateurs neuro-endocrines sont libérés par les terminaisons nerveuses. L'**acétylcholine**, par exemple, est libérée par les terminaisons des nerfs cholinergiques post-ganglionnaires. Le **peptide stimulant la libération de gastrine** est sécrété par des neurones post-synaptiques activés par la stimulation du nerf vague (voir Figure 15-19).

Les hormones peptidiques produites par les cellules endocrines gastro-intestinales assurent les fonctions générales suivantes : (1) régulation du métabolisme de l'eau et des électrolytes et de la sécrétion enzymatique ; (2) régulation de la motilité et de la croissance de la muqueuse gastro-intestinales et (3) stimulation de la libération d'autres hormones peptidiques.

Nous parlerons ici des cinq principales hormones peptidiques neuro-endocrines gastro-intestinales : la **sécrétine**, la **gastrine**, la **cholécystokinine**, le **peptide inhibiteur gastrique** et la **motiline**.

1. La **sécrétine** est la première hormone à avoir été découverte (en 1902). La sécrétine est libérée par des cellules de la **muqueuse duodénale** lorsque le liquide gastrique contenant du HCl pénètre dans le duodénum. La sécrétine est libérée lorsque le pH duodénal est inférieur à 4,5 et réduit la sécrétion acide (effet anti-acide). La sécrétine stimule la **sécrétion pancréatique de fluide** et de **bicarbonate**. La sécrétine, avec la cholécystokinine, stimule la croissance du pancréas exocrine. De plus, **la sécrétine** (et l'acétylcholine) **stimule les cellules principales pour qu'elles sécrètent du pepsinogène**.

2. La **gastrine** est produite par les cellules G au niveau de l'antre pylorique. Deux formes de gastrine ont été décrites : la **gastrine G17** (*little gastrin*, contenant 17 acides aminés), et la **gastrine G34** (*big gastrin*, formée de 34 acides aminés). Les cellules G produisent d'abord de la gastrine G17. La muqueuse duodénale de l'homme contient des cellules G produisant principalement de la gastrine G34. Le médiateur neuroendocrine appelé **peptide stimulant la libération de gastrine** régule la libération de gastrine. **La somatostatine**, produite par les **cellules D**, inhibe la libération de gastrine lorsque la muqueuse de l'antre pylorique est acidifiée (voir Figure 15-19).

La principale fonction de la gastrine est de stimuler la production d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales. La gastrine peut également activer les récepteurs de la cholécystokinine pour stimuler la contraction de la vésicule biliaire. **La gastrine exerce un effet trophique sur la muqueuse** de l'intestin grêle et du gros intestin, et de la région fundique de l'estomac.

La gastrine stimule la croissance des **cellules de type entérochromaffine** de l'estomac. L'hypersécrétion continue de gastrine entraîne l'hyperplasie des cellules ECL. Les cellules ECL produisent de l'histamine par décarboxylation de l'histidine. L'histamine se fixe sur le **récepteur à l'histamine H_2** des **cellules pariétales** pour **potentialiser l'effet de la gastrine et de l'acétylcholine sur la sécrétion d'HCl** (voir Figure 15-19). Les médicaments bloquant les récepteurs à l'histamine H_2 (comme la cimétidine [Tagamet®] et la ranitidine [Azantac®]) sont des inhibiteurs efficaces de la sécrétion acide.

3. La **cholécystokinine** (CCK), produite par **l'intestin grêle** (duodénum et jéjunum), stimule la **contraction de la vésicule biliaire** déclenchée par la présence de graisse dans l'intestin grêle.

4. Le **peptide inhibiteur gastrique** (GIP), auparavant appelé **urogastrone**, est produit dans l'**intestin grêle** (duodénum et jéjunum) et inhibe la sécrétion gastrique

Hidden page

Hidden page

16.

Intestin grêle

Les **principales fonctions** de l'intestin grêle sont (1) **de poursuivre dans le duodénum le processus de digestion initié dans l'estomac**, (2) **d'absorber les aliments digérés après avoir produit des enzymes dans la muqueuse intestinale et le pancréas**, en association avec la bile aux propriétés émulsifiantes produite par le foie, permettant l'absorption des composés protéiques, carbohydratés et lipidiques.

Ce chapitre décrit tout d'abord les **principaux aspects histologiques** distinctifs des trois segments principaux de l'intestin grêle. Les détails structuraux et fonctionnels des composants cellulaires de la muqueuse intestinale seront étudiés secondairement.

L'intestin grêle, long de 4 à 7 m, est divisé en trois segments successifs : (1) le **duodénum**, (2) le **jéjunum** et (3) l'**iléon**.

Le duodénum, qui mesure environ 25 cm de long, a un trajet principalement rétropéritonéal et entoure la tête du pancréas. À son extrémité distale, le duodénum est en continuité avec le jéjunum, un segment intestinal mobile suspendu par un mésentère. L'iléon fait suite au jéjunum.

La paroi de l'intestin grêle comprend quatre couches (Figures 16-1, 16-2 et 16-3) : (1) la **muqueuse**, (2) la **sous-muqueuse**, (3) la **musculeuse** et (4) la **séreuse** ou **péritoine**. Comme nous le verrons, il existe des variations histologiques au niveau de la **muqueuse** et de la **sous-muqueuse** des trois principaux segments de l'intestin grêle. La **musculeuse** et la **séreuse** sont identiques.

La paroi intestinale

Une augmentation de la surface totale de la muqueuse reflète la fonction d'absorption de l'intestin grêle. Quatre degrés de plissement augmentent la surface d'absorption de la muqueuse (voir Figure 16-2) : (1) les **plis circulaires** (encore appelés **valvules conniventes ou de Kerkring**) ; (2) les **villosités intestinales** ; (3) les **glandes intestinales** et (4) les **microvillosités** de la face apichélium de revêtement (entérocytes).

16-1

Séreuse

Musculeuse

Sous-muqueuse

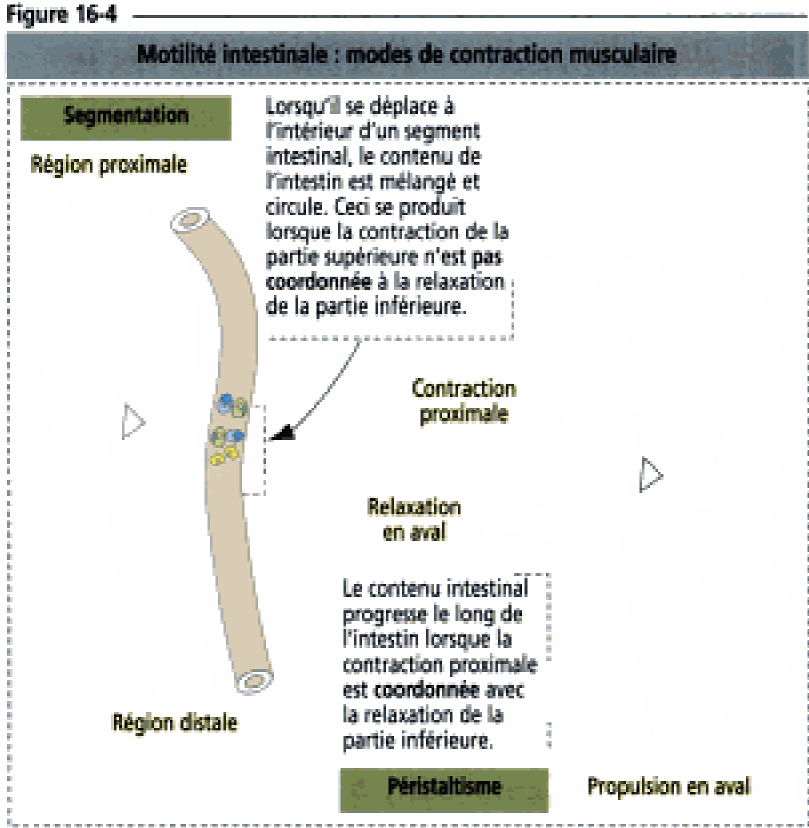
Musculaire muqueuse

Les **villosités intestinales** sont des projections digitiformes de la **muqueuse** recouvrant toute la surface de l'intestin grêle. Les villosités s'étendent en profondeur dans la muqueuse en formant des cryptes qui atteignent la musculaire muqueuse. La longueur des villosités dépend de l'état de distension de la paroi intestinale et de la contraction des fibres musculaires lisses de l'axe villositaire.

Les **cryptes de Lieberkühn**, ou **glandes intestinales**, sont des **glandes tubuleuses simples** qui augmentent la surface de l'intestin. Les cryptes sont formées par des invaginations de la muqueuse entre les villosités intestinales adjacentes.

La **musculaire muqueuse** correspond à la limite entre la muqueuse et la sous-muqueuse (voir Figure 16-3). La musculeuse est constituée de deux couches de muscle lisse, l'une circulaire interne et l'autre longitudinale externe. La musculeuse est responsable de la **segmentation** et du **mouvement péristaltique** du contenu de l'intestin grêle (Figure 16-4).

Figure 16-4



L'**adventice** ou sous-séreuse, mince couche de tissu conjonctif, est recouverte du **péritoine viscéral**, couche séreuse revêtue d'un épithélium pavimenteux simple, ou **mésothélium.** Le péritoine pariétal recouvre la face interne de la paroi abdominale.

Microcirculation de l'intestin grêle

Contrairement à la microcirculation de l'estomac (voir Figure 15-8 dans le Chapitre 15, Partie supérieure du tube digestif), **la sous-muqueuse intestinale est le principal site de distribution de la circulation sanguine et lymphatique** (voir Figure 16-3). Les branches du plexus sous-muqueux fournissent des capillaires à la musculeuse et à la muqueuse intestinale. Des artérioles provenant du **plexus sous-muqueux** pénètrent dans la muqueuse de l'intestin grêle et donnent naissance à deux réseaux capillaires : le **plexus capillaire villeux** irrigue la villosité intestinale et la partie supérieure des cryptes de Lieberkühn. Le **plexus capillaire péricryptique** vascularise la moitié inférieure des cryptes de Lieberkühn.

Un **vaisseau lymphatique central** à extrémité borgne, le **chylifère**, chemine au cœur de la villosité. Le chylifère correspond à l'origine d'un vaisseau lymphatique qui, juste au-dessus de la musculaire muqueuse, forme un **plexus lymphatique** dont les branches entourent un îlot lymphoïde situé à la jonction muqueuse/sous-muqueuse. Les vaisseaux lymphatiques efférents de l'îlot lymphoïde s'anastomosent avec le chylifère et quittent le tube digestif avec les vaisseaux sanguins, en traversant le mésentère.

Innervation et motilité de l'intestin grêle

La motilité de l'intestin grêle est contrôlée par le système nerveux autonome. Le système nerveux autonome intrinsèque de l'intestin grêle, constitué du **plexus sous-muqueux de Meissner** et du **plexus myentérique d'Auerbach**, est similaire à celui de l'estomac (voir Figure 15-9 dans le Chapitre 15, Partie supérieure du tube digestif).

Les neurones de ces plexus reçoivent des **influx intrinsèques de la muqueuse et de la paroi musculaire** de l'intestin grêle, et des **influx extrinsèques du système nerveux central** par l'intermédiaire de **troncs nerveux parasympathique** (nerf vague) et **sympathique**.

La contraction de la musculeuse est coordonnée pour atteindre deux objectifs (voir Figure 16-4) : tout d'abord, **mélanger et mobiliser le bol alimentaire à l'intérieur**

contraction proximale (**orale**) est coordonnée avec un relâchement distal (« **aborale** » ; Lat. *ab*, venant de ; *os*, bouche ; loin de la bouche). Lorsque des contractions-relâchements coordonnés se succèdent, le contenu intestinal est propulsé **en aval**. Ce processus est appelé **péristaltisme** (Gr. *peri*, autour ; *stalsis*, contraction).

Variations histologiques entre le duodénum, le jéjunum et l'iléon

Chacune des trois parties anatomiques majeures de l'intestin grêle — le duodénum, le jéjunum et l'iléon — possède des **caractères distinctifs permettant de la reconnaître en microscopie optique** (Figure 16-5).

Le **duodénum**, qui s'étend de la région pylorique de l'estomac au jéjunum, possède les caractéristiques suivantes : (1) on observe des **glandes de Brünner dans la sous-muqueuse**. Les glandes de Brünner sont des **glandes muqueuses tubulo-acineuses** produisant une **sécrétion alcaline** (pH de 8,8 à 9,3) qui neutralise le chyme acide provenant de l'estomac. (2) Les **villosités sont grossières et courtes** (en forme de feuilles). (3) Le duodénum est entouré par une séreuse incomplète et une adventice étendue. (4) Le duodénum collecte la bile et les sécrétions pancréatiques transportées respectivement par le canal cholédoque et le canal pancréatique. Les deux canaux convergent sous forme d'une partie terminale ampullaire correspondant au sphincter d'Oddi. (5) On peut trouver des **cellules de Paneth** à la base des cryptes de Lieberkühn.

Le **jéjunum** présente les caractères suivants : (1) **de longues villosités digitiformes** dont l'**axe contient un chylifère bien développé**. (2) La muqueuse jéjunale **ne renferme pas de glandes de Brünner**. (3) On peut trouver des plaques de Peyer dans le chorion, mais en faible quantité. Les plaques de Peyer sont des éléments caractéristiques de l'iléon. (4) On trouve des **cellules de Paneth** à la base des cryptes de Lieberkühn.

L'**iléon** possède un élément distinctif important : les **plaques de Peyer**. L'absence de glandes de Brünner et la présence de villosités digitiformes plus courtes que celles du jéjunum sont des caractéristiques supplémentaires de l'iléon. Comme dans le jéjunum, on trouve des **cellules de Paneth** à la base des cryptes de Lieberkühn.

Figure 16-6

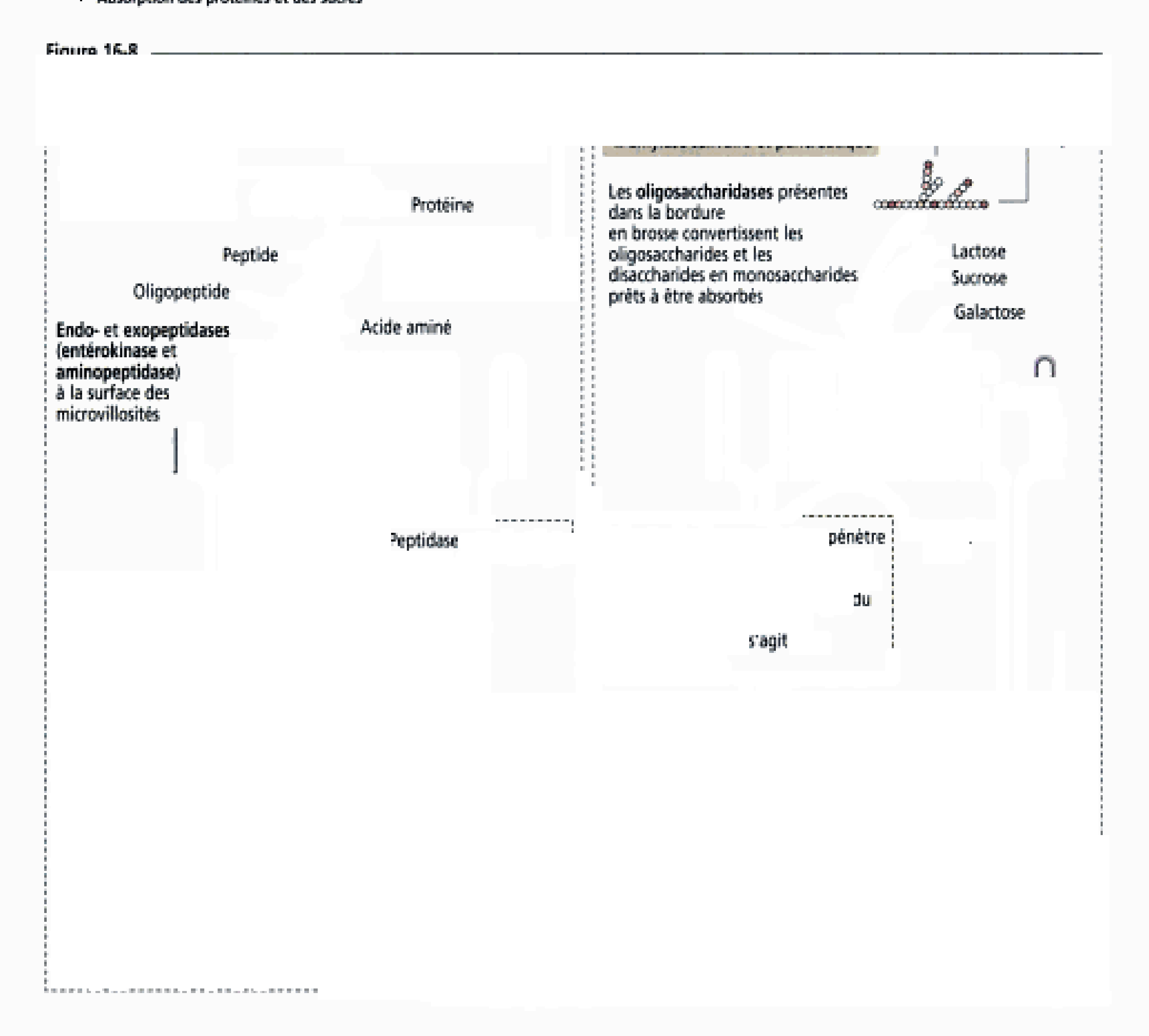
Copyrighted image

épithé-
16-6) :
(3) des
erkühn,
docrines

Cellules absorbantes ou entérocytes

La **cellule absorbante**, ou **entérocyte**, possède un domaine apical muni d'une **bordure en brosse** proéminente (également appelée **plateau strié**), surmontant une zone claire appelée **plaque terminale**, qui contient des filaments transversaux du cytosquelette. La

Figure 16-8



bordure en brosse de chaque cellule absorbante contient environ 3000 **microvillosités** serrées les unes contre les autres qui augmentent la surface luminale jusqu'à 30 fois.

La longueur d'une microvillosité varie de 0,5 à 1,0 µm. L'axe d'une microvillosité (Figure 16-7) contient un faisceau de 20 à 40 **filaments d'actine** parallèles reliés entre eux transversalement par de la **fimbrine** et de la **villine**. Le faisceau d'actine central est amarré à la membrane plasmique par de la **myosine I** et par de la **calmoduline**, une protéine de liaison au calcium. Chaque faisceau d'actine se projette dans la portion apicale de la cellule sous forme d'une **radicelle**, reliée à la radicelle adjacente par des liaisons croisées d'**isoforme intestinale de spectrine**. La portion terminale de la radicelle s'attache aux **filaments intermédiaires contenant de la cytokératine**. La spectrine et les cytokératines forment la **plaque terminale**. La plaque terminale est responsable du maintien de la position et de la forme rectiligne de la microvillosité et de l'ancrage des radicelles d'actine.

Un **revêtement superficiel**, ou **glycocalyx**, constitué de glycoprotéines faisant partie intégrante de la membrane plasmique, recouvre chaque microvillosité.

Les **microvillosités**, formant une **bordure en brosse**, contiennent des enzymes intramembranaires incluant de la **lactase**, de la **maltase** et de la **sucrase** (Figure 16-8). Ces oligosaccharidases réduisent les hydrates de carbone en hexoses pouvant être transportés dans l'entérocyte par des **protéines de transport**. Un déficit génétique en lactase empêche l'absorption du lait riche en lactose, entraînant une diarrhée (intolérance au

lactose). De plus, la bordure en brosse ne fait pas qu'augmenter la surface d'absorption des entérocytes ; c'est également là que l'on trouve les enzymes impliquées dans la digestion terminale des hydrates de carbone et des protéines.

La dégradation finale des oligopeptides, initiée par l'action de la pepsine gastrique, est assurée par la trypsine, la chymotrypsine, l'élastase et les carboxypeptidases A et B pancréatiques. L'**entérokinase** et l'**aminopeptidase**, situées dans les microvillosités, dégradent les oligopeptides en dipeptides, tripeptides et acides aminés avant qu'ils ne pénètrent dans l'entérocyte à travers des canaux de type symport, en même temps que le Na^+. Les **peptidases cytoplasmiques** dégradent les dipeptides et les tripeptides en acides aminés qui peuvent alors diffuser ou être transportés par un processus médié par des transporteurs à travers la membrane plasmique basolatérale et gagner la circulation sanguine.

L'**absorption des lipides** fait intervenir la dégradation enzymatique des lipides alimentaires en **acides gras** et en **monoglycérides** qui peuvent diffuser à travers la membrane plasmique des microvillosités et la membrane plasmique apicale de l'entérocyte. Les détails du **processus d'absorption des graisses** sont exposés dans la Figure 16-9.

Cellules caliciformes

Les cellules caliciformes sont des cellules mucosécrétantes cylindriques dispersées parmi les entérocytes de l'épithélium intestinal (voir Figure 16-7).

Les cellules caliciformes possèdent deux domaines : (1) un **domaine apical** en forme de tasse ou de gobelet contenant de volumineux grains de mucus qui sont déchargés à

fonction assurée par les **plaques de Peyer** et les **cellules M** qui leur sont associées ; (2) la **neutralisation des antigènes par des IgA** produits par les **plasmocytes.** De plus, la cellule de Paneth, par son effet bactériostatique, contribue également au contrôle de la flore microbienne commensale ou pathogène.

Plaques de Peyer

Les **plaques de Peyer** — principaux constituants du **tissu lymphoïde associé au tube digestif** (*gut-associated lymphoid tissue* ou GALT) — sont des follicules lymphoïdes spécialisés présents dans la muqueuse et une partie de la sous-muqueuse intestinales. Une plaque de Peyer est formée de deux composants principaux (Figure 16-11) : (1) un **dôme** et (2) un **centre germinatif.** Les plaques de Peyer sont bordées par un **épithélium associé au follicule** (FAE) constitué de cellules M et d'entérocytes — ces deux types cellulaires dérivant de cellules souches présentes dans les glandes intestinales.

Le **dôme** sépare la plaque de Peyer de l'épithélium superficiel sus-jacent et contient des **lymphocytes B** exprimant tous les isotypes d'immunoglobulines, hormis les IgD.

Le **centre germinatif** contient des lymphocytes B exprimant des IgA, des lymphocytes T CD4+ et des cellules présentant l'antigène. On trouve quelques plasmocytes dans les plaques de Peyer.

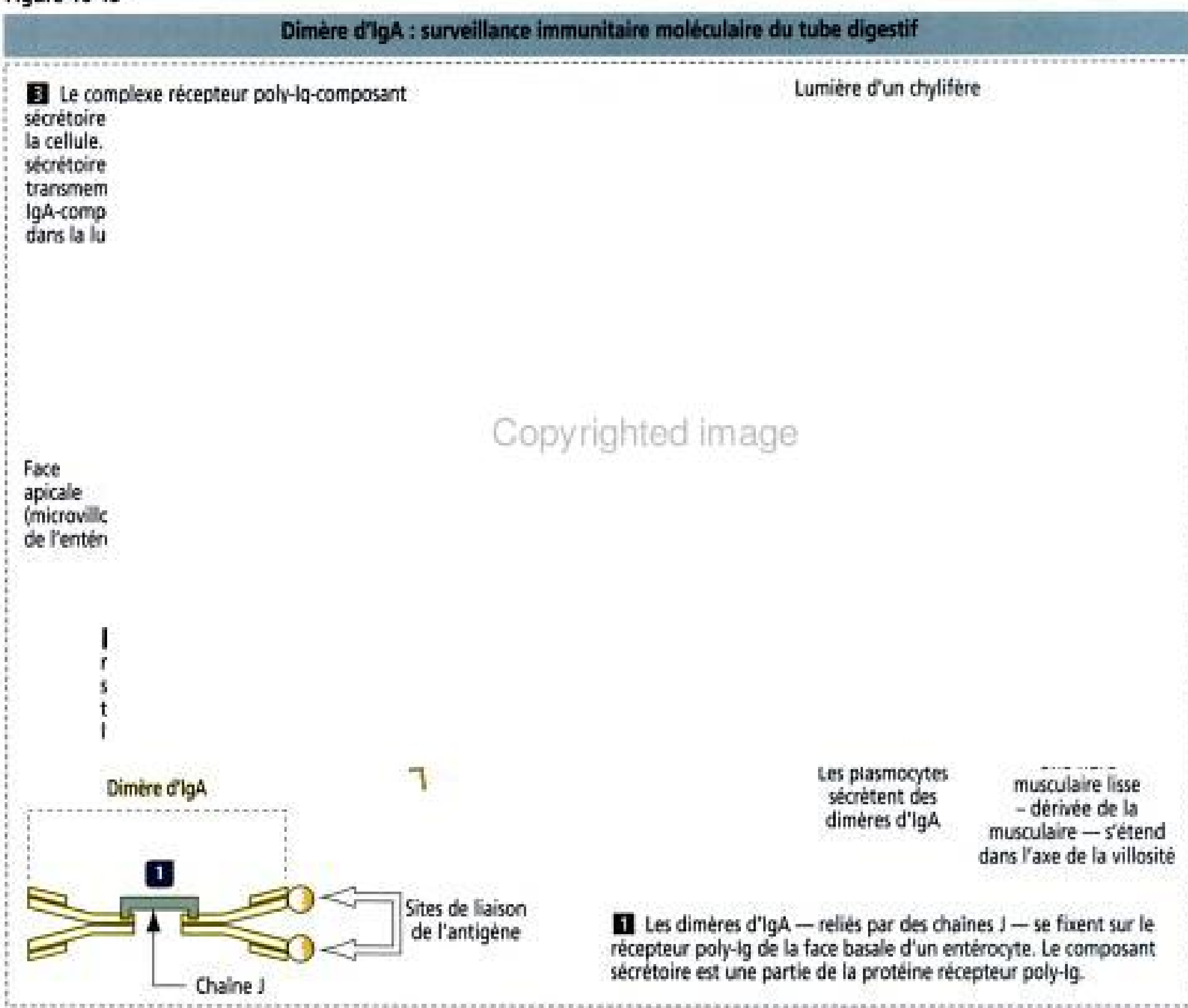
Les principaux composants du FAE sont la **cellule M** (Figure 16-12), une cellule épithéliale spécialisée qui capte les antigènes dans des **vésicules contenant une protéase** (la **cathepsine-E**), et la **cellule dendritique**, une cellule de liaison à l'antigène étendant des **prolongements cytoplasmiques à travers les jonctions serrées épithéliales.** Les antigènes sont **transportés par transcytose vers les espaces intercellulaires adjacents et présentés aux cellules immunocompétentes (lymphocytes B).**

Le domaine apical des cellules M possède de courts **micro-replis** (d'où le nom de cellule M) visibles uniquement en microscopie électronique. Le domaine basolatéral des cellules M forme des **récessus intraépithéliaux**, sites d'hébergement d'une sous-population de lymphocytes B intraépithéliaux.

Figure 16-11

Figure 16-13

Dimère d'IgA : surveillance immunitaire moléculaire du tube digestif



Cette stratégie de défense de l'hôte peut éventuellement aboutir à la production de dimères d'IgA sécrétoires (Figure 16-13) et de protéines par les cellules de Paneth (Figure 16-14) pour éliminer le revêtement muqueux des organismes pathogènes.

Plasmocytes et dimères d'IgA sécrétoires

Les **plasmocytes** sécrètent des **dimères d'IgA** dans la lumière intestinale, l'épithélium respiratoire, la glande mammaire en lactation et les glandes salivaires. La plupart des plasmocytes sont présents dans le **chorion** des villosités intestinales, ainsi que trois types de cellules inflammatoires : (1) des **éosinophiles**, (2) des **mastocytes** et (3) des **macrophages**.

Les molécules d'IgA sécrétées par les plasmocytes sont transportées du chorion vers la lumière intestinale selon un **mécanisme de transcytose** comprenant les étapes suivantes (voir Figure 16-13) : (1) L'IgA est sécrétée dans le chorion sous forme d'une molécule dimérique associée par un peptide de jonction, appelé la **chaîne J**. (2) Le dimère d'IgA se fixe sur un récepteur spécifique appelé **récepteur poly-immunoglobuline (poly-Ig)**, exprimé sur les faces basolatérales de la cellule épithéliale intestinale. Le récepteur poly-Ig possède un **composant sécrétoire** extracellulaire qui lui est rattaché. (3) Le **complexe IgA-récepteur poly-Ig-composant sécrétoire est internalisé et transporté à travers la cellule vers la face apicale** de la cellule épithéliale (transcytose). (4) Au niveau de la face apicale, le complexe subit un clivage enzymatique et **le complexe IgA-composant sécrétoire est libéré dans la lumière intestinale**. Le composant sécrétoire

Figure 16-14

Les cellules de Paneth contrôlent la flore bactérienne commensale et pathogène

Les défensines exercent un effet antimicrobien en augmentant la perméabilité membranaire des organismes cibles (parasites ou bactéries) par la formation de canaux ioniques.

Le lysozyme augmente la perméabilité des bactéries en dégradant leur revêtement de peptidoglycane.

Le facteur de nécrose tumorale-α est produit en réponse à divers agents infectieux et lésions tissulaires.

protège l'IgA dimérique d'une dégradation protéolytique. (5) Les anticorps de type IgA empêchent la fixation de bactéries ou de toxines sur les cellules épithéliales. (6) Les dimères d'IgA en excès diffusent à partir du chorion vers le courant sanguin et sont excrétés dans la lumière intestinale par l'intermédiaire de la bile.

Les patients souffrant d'**ictère par obstruction** — dans lequel la bile n'atteint pas le duodénum — ont un taux plasmatique d'IgA sécrétoires anormalement élevé.

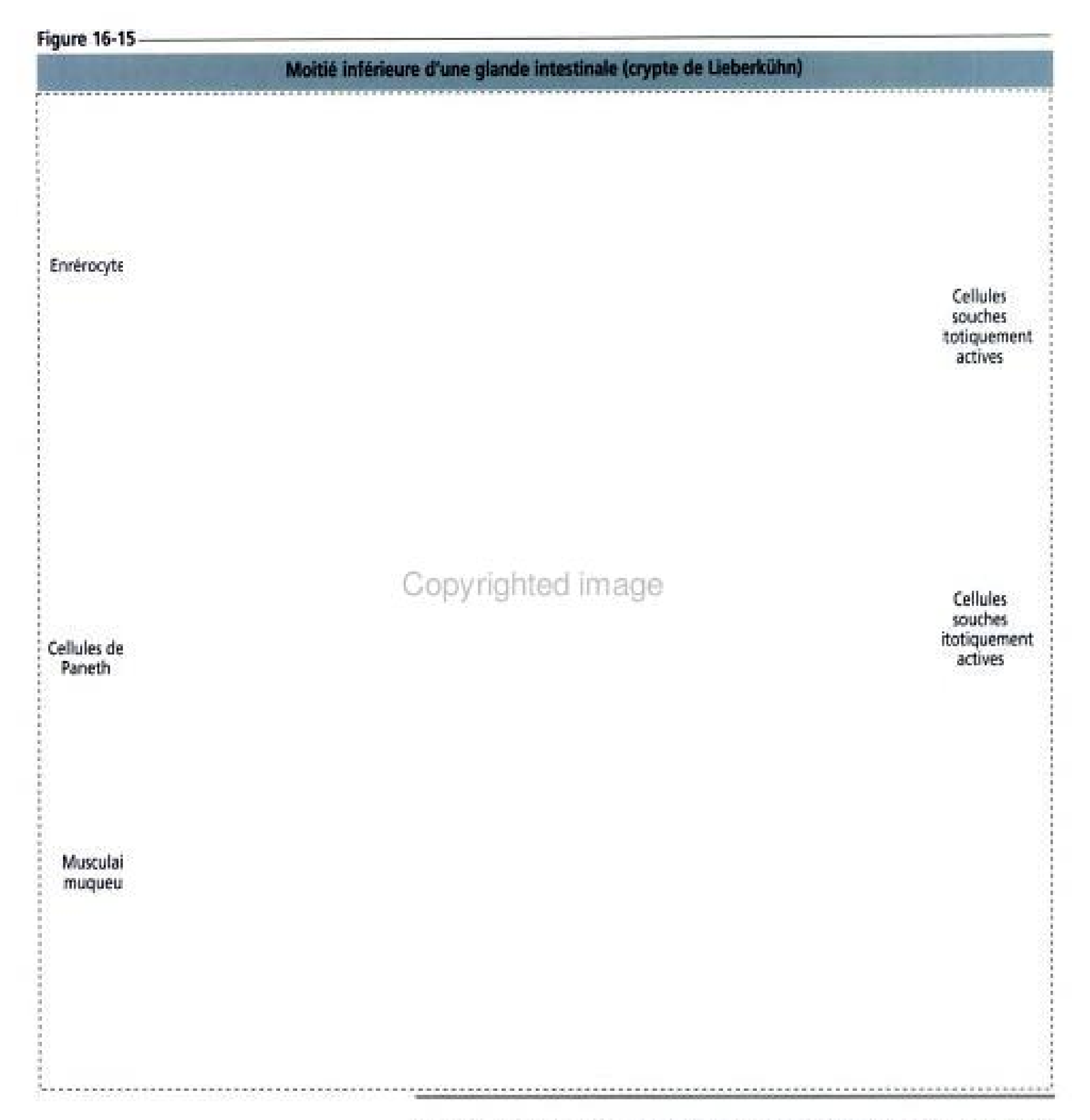
La cellule de Paneth

Les cellules de Paneth se localisent à la base des cryptes de Lieberkühn et ont une durée de vie d'environ 20 jours. Les cellules de Paneth, de forme pyramidale, ont un domaine basal contenant du réticulum endoplasmique rugueux. La région apicale contient de nombreux granules protéiques (voir Figures 16-14 et 16-15).

Les cellules de Paneth sécrètent des produits qui protègent la face luminale de l'épithélium contre les micro-organismes pathogènes. Les trois produits principaux contenus dans les granules des cellules de Paneth sont (1) le **facteur de nécrose tumorale-α** (TNF-α), (2) le **lysozyme** et (3) un groupe de protéines appelées **défensines** ou **cryptidines**.

Le TNF-α est une substance pro-inflammatoire produite en réponse à divers agents infectieux et lésions tissulaires. Le lysozyme est une enzyme protéolytique qui clive les

Figure 16-15

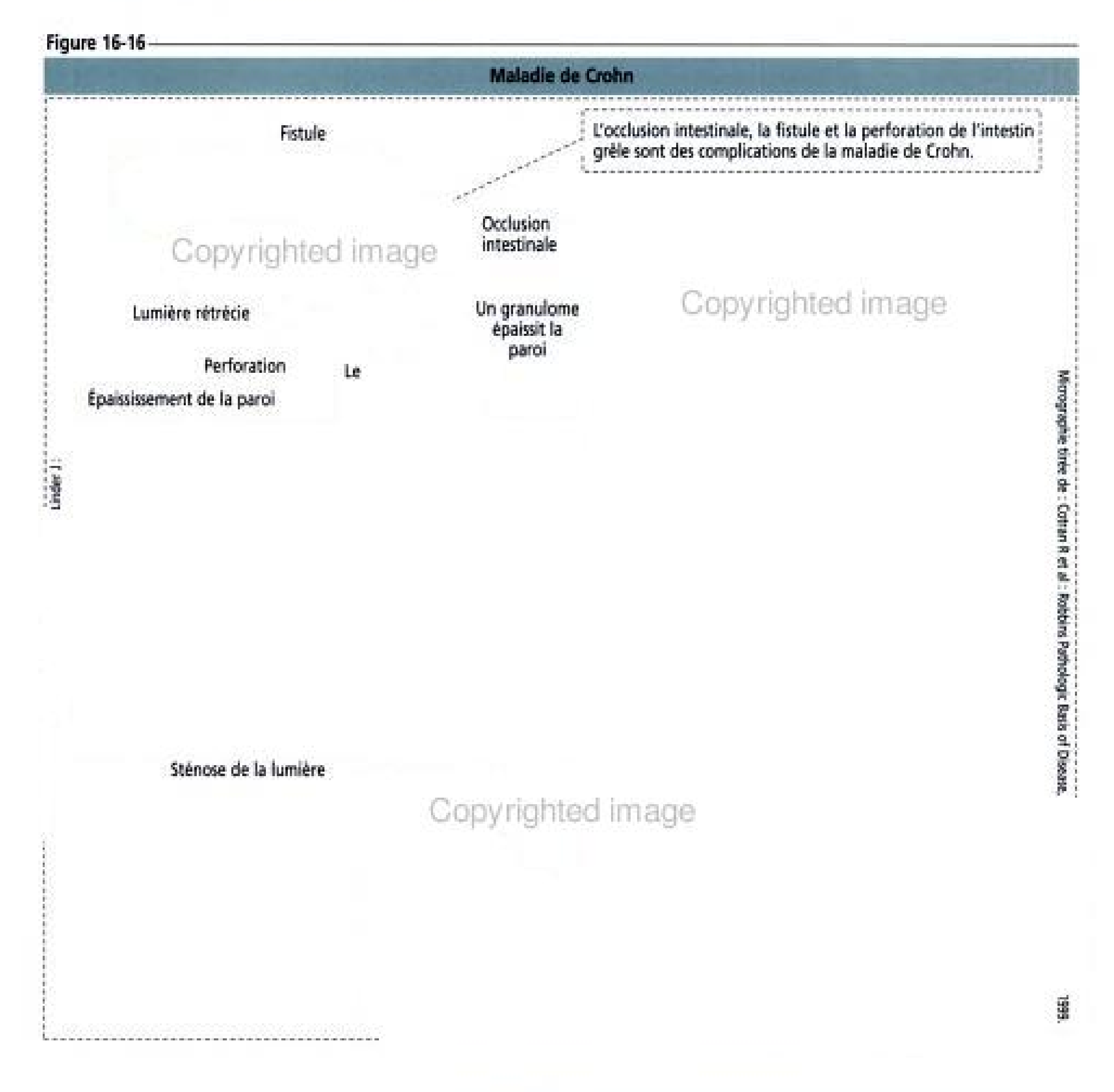


ponts de peptidoglycane. Le peptidoglycane est présent chez les bactéries et non chez l'homme. Les bactéries mises en présence de lysozyme in vitro gonflent et se rompent du fait de l'entrée d'eau intracellulaire. Les défensines ont un effet antimicrobien en augmentant la perméabilité membranaire de l'organisme-cible (parasite ou bactérie) par la formation de canaux ioniques.

Application clinique : maladie inflammatoire intestinale et flore bactérienne intestinale

La maladie inflammatoire intestinale regroupe la **rectocolite ulcéro-hémorragique** et la **maladie de Crohn**. Ces deux maladies se caractérisent par une diarrhée, des douleurs et des périodes de rémission. **Schématiquement, la rectocolite ulcéro-hémorragique affecte la muqueuse du gros intestin. La maladie de Crohn peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif.**

Figure 16-16



La maladie de Crohn est un processus inflammatoire chronique affectant terminal mais que l'on peut également observer dans le gros intestin. Les cellules matoires (neutrophiles, lymphocytes et macrophages) produisent des qui provoquent des lésions de la muqueuse intestinale (Figure 16-16).

La lésion initiale de la muqueuse intestinale consiste en une **infiltration des de Lieberkühn par des neutrophiles.** Ce processus aboutit à la destruction des intestinales par la formation d'**abcès cryptiques**, et à l'**atrophie** et l'**ulcération** sives de la muqueuse.

Le processus inflammatoire chronique infiltre la sous-muqueuse et la musculeuse. L'accumulation d'un grand nombre de lymphocytes forme des agrégats cellulaires, ou **granulomes**, caractéristiques de la maladie de Crohn.

Les principales complications de la maladie sont l'**occlusion de la lumière intestinale par la fibrose**, la **formation de fistules** dans d'autres parties de l'intestin grêle et la **perforation intestinale**. Les segments atteints par la maladie de Crohn sont séparés par des zones d'intestin normal.

La cause de la maladie de Crohn est inconnue. Le risque de cancer intestinal est trois fois plus élevé chez les patients atteints de cette maladie.

Figure 16-17

Cytokines et flore bactérienne commensale et pathogène

Tolérance

Les bactéries commesales conditionnent le système immunitaire muqueux et régulent le complexe cytokinique à l'intérieur du micro-environnement intestinal en interagissant avec l'épithélium intestinal.

Cellule T a

Régulation négative

L'interleukine-10 module l'activation des cellules T régulatrices contrôlant les réactions inflammatoires vis-à-vis des antigènes intestinaux et restaure la tolérance des cellules T envers les bactéries commensales intestinales.

Chorion

La pathogénie de la maladie inflammatoire de l'intestin est liée à trois facteurs prédisposants : (1) une **susceptibilité génétique du patient**, (2) la **présence de bactéries dans l'intestin** et (3) la **réponse immunitaire de la muqueuse intestinale**, provoquée par un échange de signaux anormaux avec la flore bactérienne commensale. Chez les sujets génétiquement « susceptibles », la maladie inflammatoire intestinale survient lorsque le système immunitaire de la muqueuse considère la flore bactérienne commensale comme pathogène et déclenche une réaction immunitaire. Les cytokines produites par des cellules T auxiliaires à l'intérieur de la muqueuse intestinale sont à l'origine du processus inflammatoire qui caractérise la maladie inflammatoire de l'intestin.

Dans la maladie de Crohn, les **cellules auxiliaires de type** 1 (cellules TH1) produisent du TNF-α, de l'interféron-γ et de l'interleukine-12.Du fait que le TNF-α est une cytokine à la fois régulatrice et effectrice dans les réponses des TH1, des anticorps dirigés contre cette cytokine peuvent être administrés aux patients souffrant de cette maladie. Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique, les **cellules auxiliaires de type** 2 (TH2) sécrètent de l'interleukine-4 et de l'interleukine-5 (Figure 16-17).

L'**interleukine-10**, une cytokine régulatrice des cellules T, peut rétablir la tolérance des cellules T envers la flore bactérienne commensale intestinale chez la souris. L'administration, dans l'alimentation, de la bactérie intestinale *Lactococcus lactis* obtenue par génie génétique — pour amplifier la production d'interleukine-10 dans la lumière intestinale — s'est révélée efficace dans le traitement de la maladie inflammatoire intestinale chez les modèles murins expérimentaux.

Application clinique : syndromes de malabsorption

Les syndromes de malabsorption sont caractérisés par un défaut d'absorption des graisses, des protéines, des hydrates de carbone, des sels minéraux et de l'eau par la muqueuse de l'intestin grêle.

Les syndromes de malabsorption peuvent être liés à (1) une **digestion anormale des graisses et des protéines** par les enzymes pancréatiques (pancréatite ou mucoviscidose) ou une **absence de solubilisation des graisses par une sécrétion biliaire défectueuse** (maladie hépatique ou obstacle au passage de la bile dans le duodénum) ; (2) des **anomalies enzymatiques au niveau de la bordure en brosse**, où les disaccharidases et les peptidases ne peuvent hydrolyser les hydrates de carbone (intolérance au lactose) et les protéines, respectivement et (3) un **défaut du transport transépithélial effectué par les entérocytes**.

Les syndromes de malabsorption affectent plusieurs appareils organiques. Une **anémie** survient lorsque la vitamine B_{12}, le fer et d'autres co-facteurs ne peuvent être absorbés. On observe des altérations de l'appareil musculaire squelettique en cas de



défaut d'absorption des protéines, du calcium et de la vitamine D. La **diarrhée** est un signe clinique caractéristique des syndromes de malabsorption.

Gros intestin

Le gros intestin est formé de plusieurs segments successifs : (1) le **cæcum**, à partir duquel naît l'appendice ; (2) le **côlon ascendant**, **transverse** et **descendant** ; (3) le **côlon sigmoïde** ; (4) le **rectum** et (5) l'**anus**.

On n'observe plus de plis circulaires ni de villosités intestinales à partir de la valvule iléo-cæcale. La muqueuse colique se caractérise par les nombreux orifices de **glandes tubulaires** rectilignes ou **cryptes de Lieberkühn** (Figure 16-18).

Le revêtement des glandes tubulaires du côlon est constitué des éléments suivants (Figures 16-19 et 16-20) :

1. Un **épithélium superficiel cylindrique simple** formé par des **entérocytes** absorbants et des **cellules caliciformes**. Les entérocytes possèdent de **courtes microvillosités apicales** et participent au **transport des ions et de l'eau**. Toutes les régions du côlon absorbent des ions Na^+ et Cl^-, processus facilité par l'existence de canaux de la membrane plasmique régulés par les minéralocorticoïdes. L'aldostérone augmente le nombre de canaux à Na^+ et l'absorption du Na^+. Les ions Na^+ ayant pénétré dans les entérocytes en sont expulsés par une pompe à Na^+. Les cellules caliciformes sécrètent du mucus pour lubrifier la surface de la muqueuse et servir de barrière protectrice.
2. Un **épithélium glandulaire**, bordant les glandes ou cryptes de Lieberkühn, comprenant des entérocytes et une majorité de cellules caliciformes, des cellules souches et des **cellules entéro-endocrines** clairsemées. On peut trouver des cellules de Paneth au niveau du cæcum.

On observe également un chorion et une musculaire muqueuse, ainsi que des **îlots lymphoïdes** pénétrant dans la sous-muqueuse. Cette dernière est dépourvue de glandes.

La musculeuse possède une caractéristique spécifique : les faisceaux de sa couche longitudinale externe fusionnent pour former le **tæniae coli**. Le tæniae coli est constitué de trois bandes rubanées, d'1 cm de large chacune, orientées longitudinalement. La contraction du tæniae coli et de la couche musculaire circulaire dessine des segmentations coliques appelées **haustrations**.

La séreuse présente des poches de tissu adipeux, les **appendices épiploïques**, caractéristiques du côlon comme les haustrations.

Figure 16-20

Figure 16-21

L'appendice

Musculaire muqueuse

Des lymphocytes infiltrent le chorion

amygdales palatines. Les glandes tubulaires bordées par des cellules caliciformes, en revanche, n'existent pas dans les amygdales.

Des replis muqueux se projettent dans la lumière. Il n'y a pas de villosités.

L'**appendice** (Figure 16-21) est un diverticule du cæcum et possède des couches analogues à celles du gros intestin. L'appendice est caractérisé par la présence de **tissu lymphoïde** sous forme de multiples îlots lymphoïdes et de **lymphocytes** infiltrant le chorion.

Les îlots lymphoïdes, qui s'étendent dans la muqueuse et la sous-muqueuse, interrompent la continuité de la musculaire muqueuse.

Le **rectum**, segment terminal du tube digestif, fait suite au côlon sigmoïde. Le rectum est constitué de deux parties : (1) la partie supérieure, ou rectum proprement dit, et (2) la partie inférieure, ou canal anal.

Dans le rectum, la muqueuse est plus épaisse, avec des veines proéminentes, et les cryptes de Lieberkühn, bordées par des cellules caliciformes majoritaires, sont plus longues (0,7 mm) que dans l'intestin grêle. Au niveau du canal anal, les cryptes disparaissent progressivement et la séreuse est remplacée par une adventice.

Le **canal anal** s'étend de la jonction anorectale à l'anus (Figure 16-22). La muqueuse du canal anal est caractérisée par 8 à 10 **colonnes anales** (n.d.t. : ou colonnes de Morgagni) longitudinales. La base des colonnes anales constitue la **ligne pectinée**. Les colonnes anales sont reliées entre elles au niveau de leur bases par des **valves** correspondant à des plis transversaux de la muqueuse. Derrière les valves, on observe de petites poches, appelées **sinus anaux** ou cryptes anales. Des **glandes muqueuses anales** s'ouvrent dans chaque sinus.

Les valves et les sinus empêchent un écoulement à travers l'anus. Lorsque le canal est distendu par les fèces, les colonnes, les sinus et les valves s'aplatissent, et du mucus est libéré pour lubrifier le passage des fèces.

Figure 16-22

Rectum, canal anal et anus

Musculeuse

Couche musculaire

Au-delà de la ligne pectinée, l'épithélium cylindrique simple de la muqueuse rectale est remplacé par un **épithélium pavimenteux stratifié**. Au niveau de l'anus, **la couche circulaire interne de muscle lisse s'épaissit pour former le sphincter anal interne**. La couche musculaire lisse longitudinale s'étend sur le sphincter et s'attache au tissu conjonctif. Sous cette zone, on observe dans l'épithélium pavimenteux quelques glandes sébacées et sudoripares (les **glandes périanales** analogues aux glandes sudoripares axillaires). Le **sphincter anal externe**, formé par du **muscle squelettique**, s'étend à l'intérieur du muscle releveur de l'anus et joue également un rôle de sphincter.

Application clinique : maladie de Hirschsprung (mégacôlon congénital)

Nous avons vu dans le Chapitre 8, Tissu nerveux, qu'au cours de la formation du tube neural, les cellules de la crête neurale migrent à partir du neuroépithélium, selon des voies définies, vers les tissus où elles se différencient en types cellulaires variés. L'une des destinations des cellules de la crête neurale est le tube digestif où elles forment le système nerveux entérique.

Nous avons déjà vu également que le système nerveux entérique contrôle partiellement et coordonne les mouvements normaux du tube digestif facilitant la digestion et le transport du bol alimentaire. Le gros intestin, comme le reste du tube digestif, est innervé par le système nerveux entérique qui reçoit des influx de nerfs extrinsèques parasympathiques et sympathiques et de récepteurs situés à l'intérieur du gros intestin. Le plexus myentérique est concentré sous le tæniae coli.

Les **contractions segmentaires** s'effectuant de haut en bas déplacent le bol alimentaire sur de courtes distances. Le matériel passe d'un état liquide à un état semi-solide en atteignant le côlon descendant et le sigmoïde. Le rectum est habituellement vide mais se remplit finalement de façon intermittente. La contraction du sphincter anal interne ferme le canal anal. La défécation survient lorsque le sphincter se relâche au cours du **réflexe rectosphinctérien** provoqué par la distension du rectum.

Le ralentissement du transit à travers le côlon peut aboutir à une **constipation** sévère. On observe une forme pathologique de constipation dans la **maladie de Hirschsprung (mégacôlon congénital)** due à l'**absence de système nerveux entérique dans un segment du côlon distal** (Figure 16-23). Cette situation, appelée **agangliose**, résulte de l'**arrêt de la migration des cellules de la crête neurale**, précurseurs des cellules ganglionnaires intrapariétales des plexus de Meissner et d'Auerbach.

L'agangliose est due à des mutations affectant le gène **réarrangé au cours de la transfection** (*rearranged during transfection*, ***RET***) ou le récepteur de membrane cellulaire **endothéline B** ou son ligand, l'**endothéline 3** (voir Figure 16-23). Le gène *RET* code pour un **récepteur de type tyrosine-kinase** nécessaire à la migration des cellules de la crête neurale dans les segments distaux du gros intestin et à leur différenciation en neurones du système nerveux entérique.

Le segment dépourvu de ganglions nerveux contracté en permanence ne permet pas le passage du contenu digestif. Une augmentation du tonus musculaire du segment proximal se traduit par sa dilatation, générant ainsi un mégacôlon ou un mégarectum.

Cette situation s'observe rapidement après la naissance lorsque l'abdomen de l'enfant devient distendu et qu'une petite partie du méconium est éliminée.

Le diagnostic est confirmé par une biopsie de la muqueuse et de la sous-muqueuse du rectum montrant des faisceaux nerveux épais et irréguliers et l'absence de cellules ganglionnaires. L'ablation chirurgicale du segment de côlon affecté est le traitement de choix.

Application clinique : gène de la polypose familiale et carcinogenèse colorectale

Les tumeurs colorectales se développent à partir d'un polype, une masse tumorale qui fait saillie dans la lumière de l'intestin. Certains polypes ne sont pas néoplasiques et sont relativement fréquents chez les individus de plus de 60 ans. Les polypes peuvent être présents en grand nombre (100 ou plus) dans les syndromes de polyposes familiales comme la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Peutz-Jeghers. La polypose familiale résulte de mutations autosomiques dominantes, en particulier au niveau du gène *APC* (*adenomatous polyposis coli*). Des mutations du gène *APC* ont été retrouvées dans 85 % des tumeurs coliques, montrant, comme pour le gène *Rb* du rétinoblastome, que le gène hérité est aussi important dans le développement de la forme sporadique du cancer.

Le gène *APC* code pour une **protéine APC** ayant une affinité de liaison pour les microtubules et la **β-caténine**, une molécule associée à un complexe caténine lié à l'E-cadhérine (voir les détails dans le Chapitre 1, Épithélium) et faisant également partie des complexes de transcription nucléaires.

Lorsque la β-caténine n'entre pas dans le complexe des caténines α, β et γ, la β-caténine libre interagit avec des protéines de liaison à l'ADN d'une famille de facteurs de transcription protéiques appelés ***T cell factor-lymphoid enhancer factor*** (**Tcf3-Lef**) pour former un complexe transactivateur qui stimule la transcription de gènes cibles immédiats (Figure 16-24).

Hidden page

Principales caractéristiques de la classification des glandes exocrines

1. En fonction de la **structure de leur canal excréteur**, les glandes se divisent en glandes **simples** (canal non ramifié) et **composées** (canal ramifié).
2. Selon la structure des unités sécrétoires, les glandes se classent en glandes **tubuleuses** ou **acineuses (alvéolaires)**.
3. En fonction du **produit sécrétoire**, les glandes sont **séreuses** lorsqu'elles sécrètent un fluide aqueux ou **muqueuses** lorsque leur sécrétion est épaisse et riche en glycoprotéines.
4. Selon le **mécanisme de sécrétion**, les glandes peuvent être **mérocrines** lorsque le produit est libéré par exocytose (pancréas, par exemple). Dans les glandes **holocrines**, l'ensemble de la cellule est le produit sécrétoire (glandes sébacées, par exemple). Une glande **apocrine** libère son produit en même temps qu'une petite quantité de cytoplasme apical de la cellule sécrétoire (glande mammaire, par exemple).

Système canalaire ramifié d'une glande salivaire

Nous commencerons la discussion en étudiant l'organisation générale d'une glande salivaire, en particulier ses canaux ramifiés.

Le produit de sécrétion d'un acinus se draine successivement dans les structures suivantes (Figures 17-1 et 17-2) :

1. Un **canal intercalaire** (bordé par un **épithélium pavimenteux bas à cubique**). C'est dans la glande parotide que le canal intercalaire est le plus long.
2. Un **canal strié** (segment bordé par des **cellules épithéliales cubiques à cylindriques** dont les **replis basaux** hébergent de nombreuses mitochondries). Le canal strié est bien développé dans la glande sous-maxillaire. L'épithélium du canal strié participe au transport des ions et de l'eau, et sécrète la kallicréine. Les canaux intercalaire et strié sont peu développés dans la glande sub-linguale.
3. Un **canal excréteur** (bordé par un **épithélium cubique à cylindrique**).

Les segments canalaires intercalaire et strié sont situés **à l'intérieur du lobule**, inclus dans des septa de tissu conjonctif. Plusieurs canaux intercalaires convergent pour former un canal strié. Le canal strié se prolonge par le canal excréteur situé **à l'extérieur du lobule**, entre deux lobules adjacents. Ainsi, le canal excréteur représente le **segment interlobulaire** du système canalaire ramifié. Un **canal interlobulaire** est bordé par un **épithélium cylindrique pseudostratifié**.

Les canaux interlobulaires convergent pour former un **canal lobaire**. Les canaux lobaires rejoignent le **canal principal** qui s'ouvre dans la cavité buccale. Le canal principal est l'un des rares sites de l'organisme bordés par un **épithélium cylindrique stratifié**.

Les **glandes parotides**, **sous-maxillaires** et **sub-linguales** sont des glandes **tubulo-acineuses composées**. Leurs canaux excréteurs s'ouvrent dans la cavité buccale.

La salive est le principal produit de sécrétion des glandes salivaires

La salive, dont le volume produit représente un demi-litre par jour, contient des protéines, des glycoprotéines (mucus), des ions, de l'eau et des immunoglobulines A (IgA) (Figure 17-3). Les glandes sous-maxillaires produisent environ 70 % de la salive. Les parotides en produisent 25 % et sécrètent une salive riche en amylase. La production de la salive est sous le contrôle du système nerveux autonome. Lorsqu'il est stimulé, le système parasympathique induit la sécrétion d'une salive riche en eau ; le système sympathique stimule la sécrétion d'une salive riche en protéines.

Le mucus et l'eau de la salive **lubrifient** la muqueuse de la langue, des joues et des lèvres au cours de la parole et de la déglutition, dissolvent les aliments pour permettre aux bourgeons du goût d'exercer leur fonction et humidifient la nourriture pour faciliter sa déglutition. Le rôle **protecteur** de la salive dépend de la fonction antibactérienne de trois de ses constituants : (1) le **lysozyme**, qui attaque la paroi des bactéries ; (2) la **lactoferrine** qui chélate le fer nécessaire à la croissance bactérienne et (3) les **immunoglobulines A** qui neutralisent les bactéries et les virus. La fonction digestive de la salive repose sur (1) une **amylase** (ptyaline) qui initie la digestion des hydrates de carbone (amidon) dans la cavité buccale et (2) une **lipase** linguale qui participe à l'hydrolyse des lipides alimentaires.

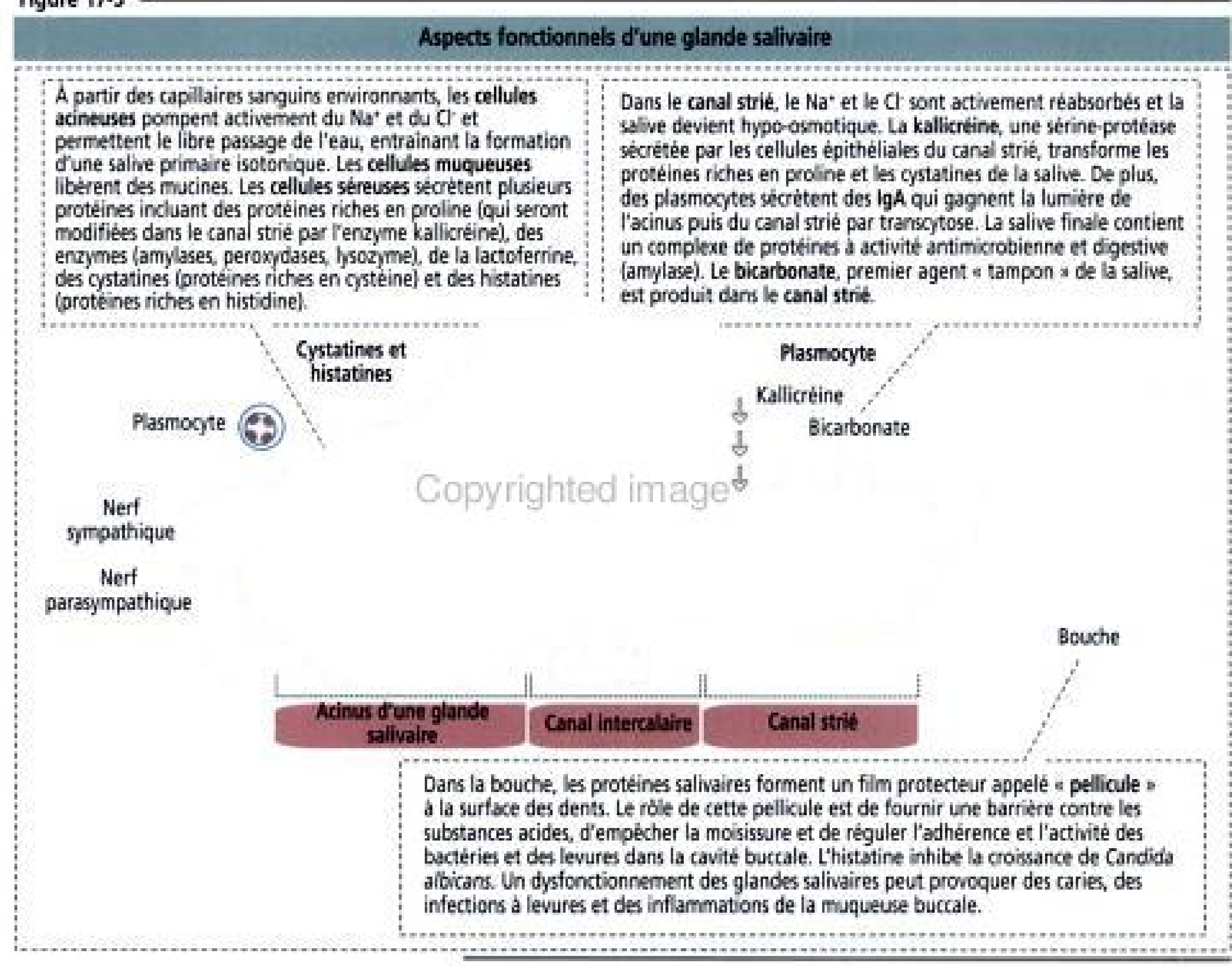
Glande parotide

La glande parotide est la glande salivaire la plus volumineuse. C'est une **glande tubulo-acineuse composée** entourée par une capsule de tissu conjonctif d'où naissent des **septa** — représentant un composant du **stroma**, le tissu de soutien de la glande. Le stroma contient souvent des adipocytes. Les septa divisent la glande en lobes et en lobules (voir Figure 17-1). Les septa fournissent également un support aux vaisseaux sanguins, aux lymphatiques et aux nerfs en leur donnant accès aux acini, les principaux composants du **parenchyme** — constituant fonctionnel de la glande. Les acini sont entourés d'un tissu conjonctif réticulaire, d'un riche réseau capillaire, de plasmocytes et de lymphocytes. Les acini sont principalement constitués de **cellules séreuses sécrétoires** et sont, de ce fait, classés dans les **acini séreux**.

Chaque acinus séreux est bordé par des cellules pyramidales dont le noyau est en position basale. Comme dans toutes les cellules produisant des protéines, un réticulum endoplasmique rugueux proéminent occupe la région basale des cellules. On observe des granules sécrétoires dans leur région apicale (Figure 17-4).

Figure 17-3

Aspects fonctionnels d'une glande salivaire



La lumière de l'acinus recueille les produits de sécrétion qui sont transportés par les **longs canaux intercalaires jusqu'aux canaux striés moins nombreux** (Figure 17-5). Le produit sécrétoire de l'acinus séreux est modifié par la sécrétion du canal strié puis transporté jusqu'à la cavité buccale par le canal excréteur principal (canal de Sténon).

Application clinique : oreillons, rage et tumeurs

Outre sa fonction de production de la salive, la glande parotide est la première cible des **virus de la rage** et des **oreillons** transmis par la salive contenant le virus. Le virus des oreillons provoque un gonflement transitoire des glandes parotides et confère une immunité.

L'**orchite** et la **méningite** sont deux complications des oreillons. Une orchite bilatérale due au virus des oreillons peut entraîner une stérilité.

La glande parotide est le site le plus fréquent des **tumeurs bénignes des glandes salivaires** à croissance lente. L'ablation chirurgicale de ces dernières est compliquée par la nécessité de respecter le nerf facial qui chemine à l'intérieur de la glande parotide.

Glande sous-maxillaire

La glande sous-maxillaire est également une glande tubulo-acineuse composée entourée d'une capsule de tissu conjonctif. Le septa dérivés de la capsule divisent le parenchyme de la glande en lobes et en lobules.

Bien que l'on trouve à la fois des cellules séreuses et des cellules muqueuses dans les unités sécrétoires, **ce sont les cellules séreuses qui prédominent** (voir Figure 17-4). Les

Figure 17-4

Cellule myoépithéliale

Septum de tissu conjonctif

Acinus séreux

La **glande parotide** est formée d'acini exclusivement constitués de cellules séreuses à noyau basal et dont le cytoplasme apical contient des granules sécrétoires. Ces granules sont riches en protéines incluant des **protéines riches en proline**, des **enzymes** (amylase, peroxydase et lysozyme) et des protéines à activité anti-microbienne (**cystatines** et **histatines**). Bien qu'on ne le voie pas sur cette coupe, **la glande parotide possède les canaux intercalaires les plus longs**. Du tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins (non vus ici) entourent l'acinus séreux. On observe des **cellules myoépithéliales** à la périphérie de chaque acinus.

Canal strié

Cellules muqueuses dans un acinus mixte séromuqueux

Demi-lune séreuse

Les **glandes sous-maxillaires** sont des glandes tubulo-acineuses mixtes séromuqueuses. **On reconnaît facilement les acini mixtes séromuqueux et les acini séreux. Les acini purement muqueux sont rares dans la glande sous-maxillaire.** À l'intérieur du lobule, on observe des canaux striés bordés par des cellules cubiques dont les replis basaux contiennent des mitochondries, et des canaux intercalaires (non vus ici). Les cellules muqueuses sécrètent des mucines fortement glycosylées, riches en acide sialique et en sulfate, qui lubrifient les surfaces tissulaires solides, formant un fin film protecteur appelé **pellicule**. Ce film contrôle la fixation des bactéries sur les surfaces buccales et forme des complexes avec les autres protéines présentes dans la salive.

Acinus muqueux

Noyau basal d'une cellule muqueuse

Acinus séromuqueux

Les **glandes sub-linguales** sont des glandes tubulo-acineuses mixtes séreuses et muqueuses dans lesquelles les cellules muqueuses sont prédominantes. On peut cependant trouver quelques acini séromuqueux. **Les canaux intercalaires et striés sont peu développés dans la glande sub-linguale.** Les cellules muqueuses ressemblent aux cellules caliciformes de l'épithélium intestinal. Le noyau est aplati contre la membrane plasmique basale. La région apicale des cellules muqueuses est occupée par des vésicules sécrétoires emplies de mucines, non colorées ici pour la plupart. Les contours cellulaires sont anguleux. Les cellules muqueuses sécrètent des mucines fortement glycosylées qui contribuent à la formation du film pelliculaire protecteur.

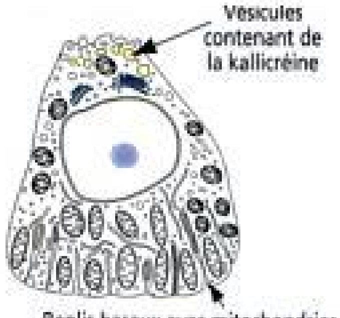


Figure 17-5

Structure d'un acinus mixte et de son canal strié

acini contenant des cellules muqueuses sont coiffés par des **demi-lunes séreuses. Les canaux intercalaires sont plus courts et les canaux striés plus longs que dans la glande parotide**. Les adipocytes sont rares dans les glandes sous-maxillaires.

Le canal excréteur principal de la glande sous-maxillaire (canal de Wharton) s'ouvre près du frein de la langue.

Glande sub-linguale

Contrairement aux glandes parotide et sous-maxillaire, entourées d'une capsule de tissu conjonctif dense, la glande sub-linguale ne possède pas de capsule bien définie. Cependant, des septa de tissu conjonctif divisent le parenchyme glandulaire en petits lobes. La glande sub-linguale est une **glande tubulo-acineuse composée comprenant à la fois des cellules séreuses et des cellules muqueuses** (voir Figure 17-4), bien que la plupart des unités sécrétoires contiennent des cellules muqueuses. **Les canaux intercalaires et striés sont peu développés.** Habituellement, chaque lobe possède son propre canal excréteur qui s'ouvre sous la langue.

Figure 17-7

La cellule acineuse pancréatique

Cellule

Des jonctions serrées

cylindrique bas. Les canaux intralobulaires **ne sont pas striés** et convergent pour former des **canaux interlobulaires** recouverts d'un **épithélium cylindrique** contenant quelques cellules caliciformes et de rares cellules entéro-endocrines. Les canaux interlobulaires s'anastomosent pour former le **canal pancréatique principal.**

Application clinique : carcinome du pancréas

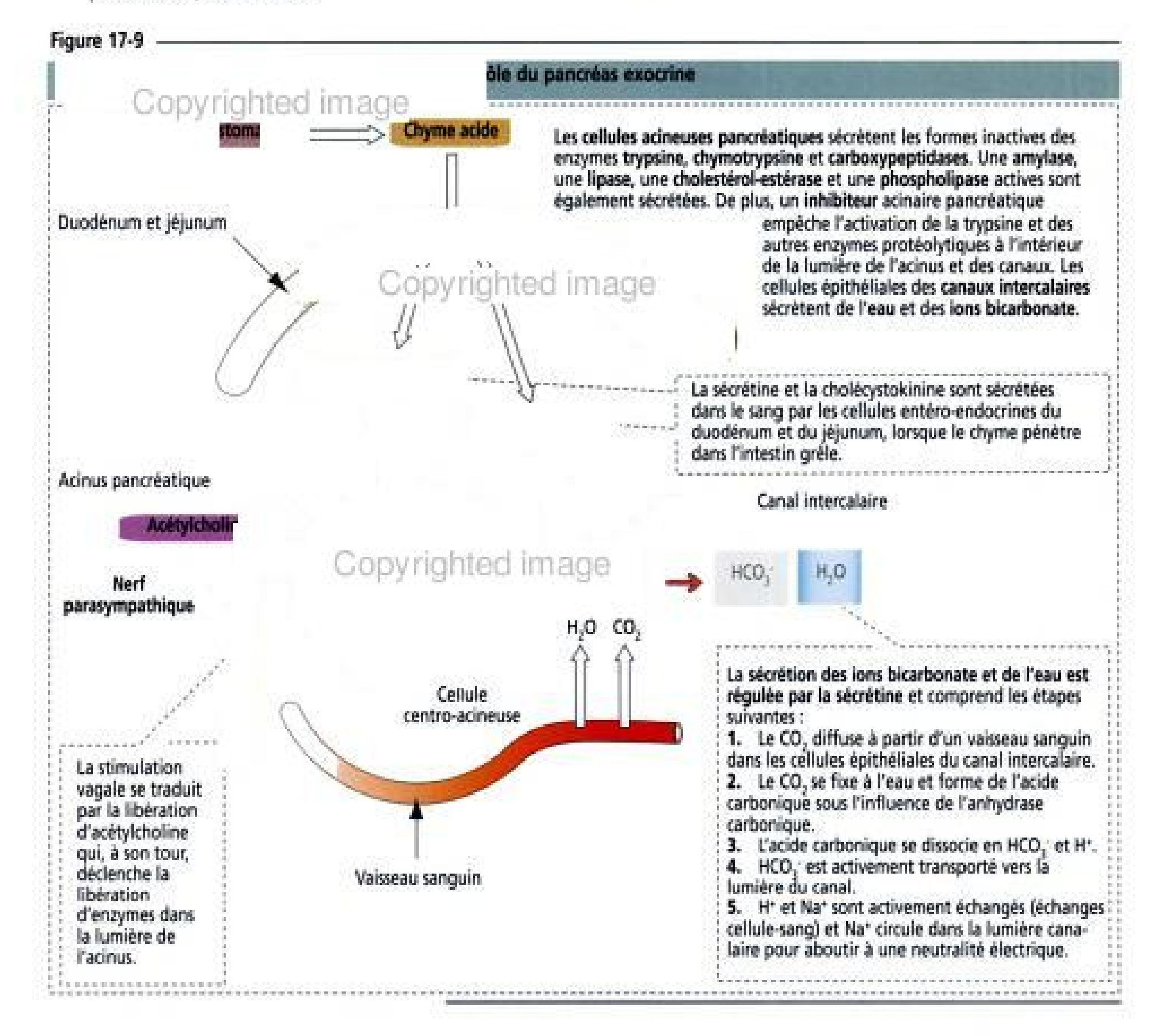
Les relations entre canal pancréatique et canal cholédoque sont d'une grande importance clinique dans le **carcinome du pancréas** touchant la **région de la tête**, car la compression du cholédoque provoque un **ictère par obstruction.** L'association étroite du pancréas avec les gros vaisseaux sanguins, l'extension et la diffusion du drainage abdominal dans les ganglions lymphatiques et l'essaimage fréquent des cellules carcinomateuses vers le

foie par l'intermédiaire de la veine porte sont des facteurs expliquant la gravité du pronostic des tumeurs pancréatiques, même après résection chirurgicale.

L'acinus pancréatique

L'acinus pancréatique est limité par des cellules pyramidales unies entre elles par des complexes jonctionnels apicaux (voir Figure 17-8), qui préviennent le reflux des

Figure 17-9



produits sécrétés provenant des canaux dans les espaces intercellulaires. Le domaine basal d'une cellule acineuse pancréatique est associé à une lame basale et contient le noyau et un réticulum endoplasmique rugueux bien développé. Le domaine apical renferme de nombreux **granules de zymogène** (voir Figure 17-8) et l'appareil de Golgi.

La concentration d'environ 20 enzymes pancréatiques différentes dans les granules de zymogène varie en fonction de l'alimentation. Par exemple, une augmentation de la synthèse des **protéases** est associée à un **régime riche en protéines**. Un **régime riche en hydrates de carbone** entraîne une synthèse sélective d'**amylases** et une diminution de la synthèse des protéases. L'expression du gène de l'amylase est régulée par l'insuline, faisant ressortir l'importance du **système porte insulo-acinaire**.

L'administration d'une drogue cholinergique ou d'hormones gastro-intestinales, comme la cholécystokinine et la sécrétine, augmente la production de liquide pancréatique (d'environ 1,5 à 3 l par jour). La **cholécystokinine**, une hormone polypeptidique produite par les cellules entéro-endocrines de la muqueuse duodénale, se fixe sur des récepteurs spécifiques des **cellules acineuses** et **stimule la libération des granules de zymogène** (Figure 17-9). La **sécrétine**, également produite dans le duodénum, se fixe sur des récepteurs de surface des **cellules canalaires** et **déclenche la libération d'ions bicarbonate et d'eau** dans les canaux pancréatiques. Les ions HCO_3^- et la sécrétion alcaline des glandes de Brünner, présentes dans la sous-muqueuse duodénale, neutralisent le

chyme gastrique acide dans la lumière duodénale et activent les enzymes digestives pancréatiques.

Application clinique : pancréatite aiguë et mucoviscidose

Les granules de zymogène contiennent des **proenzymes inactives** qui sont activées dans l'environnement duodénal. Une activation prématurée des enzymes pancréatiques, en particulier du **trypsinogène** en **trypsine**, et l'inactivation de l'**inhibiteur de la trypsine** (étroitement lié au site actif de la trypsine) se traduit par l'autodigestion des acini pancréatiques. Cette situation — observée dans la **pancréatite aiguë hémorragique** — fait souvent suite à l'ingestion d'un repas copieux ou d'alcool en quantité excessive. Les signes cliniques de la pancréatite aiguë (douleur abdominale intense, nausées et vomissements) et l'élévation rapide de l'amylase et de la lipase sériques (en 24 à 72 heures) sont des signes diagnostiques typiques.

La **mucoviscidose** est une maladie héréditaire autosomique récessive affectant la fonction des tissus mucosécrétants des appareils respiratoire, digestif et reproducteur, des glandes sudoripares de la peau et du **pancréas exocrine**, chez l'enfant et le jeune adulte. Un épais mucus visqueux obstrue les passages canalaires des voies aériennes, des canaux pancréatiques et biliaires et de l'intestin, et provoque des infections bactériennes et des altérations tissulaires fonctionnelles. Un grand nombre de patients (85 %) souffre de

17-10

Veine cave inférieure

Veine sus-hépatique
Veine interlobulaire
Artériole hépatique
Veine interlobaire

Artère
.ntrahépatique
Veine porte

Artère interlobaire
Canaux hépati
droit et gauch
Artère hépatique
Canal hépatiqu
Canal cystique
Vésicule biliaire
Canal

pancréatite chronique caractérisée par une destruction des acini et une dilatation kystique des canaux excréteurs pancréatiques entourée d'une fibrose extensive (d'où l'appellation de **fibrose kystique du pancréas**, autre nom de la mucoviscidose). L'insuffisance de sécrétion du pancréas exocrine provoque la malabsorption des graisses et des protéines, reflétée par l'élimination de selles abondantes et grasses (**stéatorrhée**).

L'absence de transport des ions Cl^- à travers les épithéliums est associée à un défaut de sécrétion des ions Na^+ et d'eau. La mucoviscidose est due à un déficit génétique en un canal protéique appelé **régulateur de conductance membranaire de la fibrose kystique** (CFTR). La maladie est détectée par la mise en évidence d'une élévation de la concentration en NaCl de la sueur. Les enfants atteints de mucoviscidose ont un « goût

Figure 17-11



Artériole hépatique

Un sinusoïde **veineux hépatique** (fenêtré) se dirige vers la veine centrale du lobule hépatique.

Une branche de l'artériole hépatique apporte du sang au canal biliaire.

3 Ductule biliaire périportal ou **canal de Hering**

2 Ductule biliaire intralobulaire ou **cholangiole**

de sel » après avoir transpiré abondamment (voir Chapitre 13, Appareil respiratoire et Chapitre 11, Téguments).

Le du humain, est constitué de quatre **lobes** mal **(de Glisson)** contenant des fibres élas-

Le (Figure 17-10) : (1) la **veine** tube digestif, de la rate une du cœliaque, fournit 20 à 25 de **l'artère interlobaire** et de **l'artère**

et de l'artère hépatique se mélange dans les reverrons plus en détail. Le sang des (n.d.t. : **veine** ou es **veines sus-** cave par l'intermédiaire des **veines**

et **gauche** quittent le foie et fusionnent pour former Ce dernier devient le **canal cholédoque** aussitôt

Figure 17-13

Organisation cellulaire du lobule hépatique

1 **L'espace périsinusoïdal de Disse** sépare le domaine basolatéral de l'hépatocyte du sang circulant dans le sinusoïde hépatique. L'espace de Disse contient des fibres de collagène de types I, III et IV. Dans cet espace étroit (0,2 à 0,5 µm de large) ont lieu une absorption et une sécrétion de protéines.

2 **L'espace de Mall** — situé à la périphérie du lobule hépatique — est en continuité avec l'espace de Disse. L'espace de Mall se draine dans des vaisseaux lymphatiques perforant la **plaque limitante**. Les vaisseaux lymphatiques entourent les vaisseaux sanguins et les canalicules biliaires dans l'espace porte.

3 Le **canal de Hering** est l'élément terminal du réseau des rigoles canaliculaires biliaires que l'on retrouve sur les faces des hépatocytes (exceptée la face située en regard de l'espace de Disse). Le canal de Hering, situé à la périphérie du lobule hépatique (à l'intérieur du lobule), est bordé par un épithélium pavimenteux à cubique simple et se connecte aux canaux biliaires de l'espace porte après avoir perforé la plaque limitante.

Le tissu conjonctif de l'**espace porte** fournit un support à la **triade portale** constituée par les branches de l'**artère hépatique** (artériole), de la **veine porte** (veinule) et les **canaux biliaires**. De plus, on trouve des vaisseaux lymphatiques et des fibres nerveuses dans l'espace porte (également appelé canal porte, zone porte ou tractus porte).

On remarquera que le sang circule dans une direction opposée à celle de la bile et de la lymphe.

après avoir donné naissance au **canal cystique**, fin conduit reliant le canal cholédoque à la vésicule biliaire (voir Figure 17-10).

Le lobule hépatique

L'unité structurale et fonctionnelle du foie est le **lobule hépatique**. Le lobule hépatique est constitué de **lames d'hépatocytes** anastomosées limitant des **espaces sinusoïdaux sanguins** (voir Figure 17-12). Une **veinule** (ou veine) **centrale** (n.d.t. : **veine** ou **veinule centrolobulaire**) située au cœur du lobule hépatique collecte le sang des sinusoïdes contenant un mélange de sang apporté par les branches de la veine porte et de l'artère hépatique.

Les branches de l'artère hépatique et de la veine porte, accompagnées d'un canal biliaire, forment la classique **triade portale** que l'on retrouve dans l'espace porte entourant le lobule hépatique de forme hexagonale (Figure 17-11).

La bile produite dans les hépatocytes est sécrétée dans d'étroits espaces intercellulaires, les **canalicules biliaires**, situés entre les faces opposées des hépatocytes adjacents.

La bile circule dans une direction opposée à celle du sang. La bile passe des canalicules biliaires dans les **ductules biliaires intralobulaires**, ou **cholangioles**, puis dans les canaux biliaires de l'espace porte par l'intermédiaire des **canaux de Hering** situés à la périphérie du lobule hépatique (Figure 17-12). Les ductules et canaux biliaires convergent vers les **canaux biliaires intrahépatiques**.

17-14

Gouttelette lipidique

Réticulum endoplasmique lisse

Réticulum endoplasmique rugueux

Canalicule biliaire

coloré à l'acide
pour mettre
en es dépôts de
glycogène (coloration magenta)
dans le des

endoplasmique rugueux

L'**albumine**, produit essentiel de l'hépatocyte, maintient la pression oncotique du plasma. Une diminution de la synthèse d'albumine lors d'affections hépatiques entraîne un **œdème** et une **ascite**.
La coagulation sanguine dépend du **fibrinogène**, de la **prothrombine**, du **complément** et du **facteur VIII** produits dans l'hépatocyte. On observe des **hémorragies** dans l'insuffisance hépatique.

Glycogène

Réticulum endoplasmique lisse

Le réticulum endoplasmique lisse joue un rôle important de détoxification. Les enzymes nécessaires à la détoxification de médicaments (barbituriques), de stéroïdes, de l'alcool et d'autres substances toxiques siègent dans la membrane du réticulum endoplasmique lisse.

Concepts de lobule hépatique

Il existe trois concepts architecturaux du lobule hépatique (voir Figure 17-11) : (1) le **concept classique** du lobule hépatique, reposant sur des paramètres structuraux ; (2) le **concept du lobule portal**, fondé sur le mode de drainage de lobules adjacents par un même canal biliaire ; et (3) le **concept de l'acinus hépatique**, reposant sur le gradient de distribution de l'oxygène le long des sinusoïdes veineux de lobules adjacents.

Figure 17-15

Domaine apical et basolatéral des hépatocytes

Les sinus
par deu
cellules
(2) des c
Küpffer.

Endothéli

Fit
rétic

Canalic

Ré
endopl
et inc
glycogè

Ré
endo
ru

Lim
hé

Cellul

Cellule
bordan
hépatiq
Les cell
endoth
cytopla
associé
basale

Figure 17-16

Le **lobule hépatique classique** est habituellement décrit comme une structure polyédrique, généralement de forme hexagonale avec une veinule centrale vers laquelle convergent des sinusoïdes sanguins (voir Figure 17-11).

Les composants de la **triade portale**, constituée d'une branche de la veine porte et de l'artère hépatique et d'un canal biliaire, se disposent habituellement aux angles de l'hexagone. Cette organisation géométrique est mal définie chez l'homme car le tissu conjonctif périlobulaire environnant est peu abondant. Cependant, la reconnaissance

des composants de la triade portale facilite la mise en évidence des limites du lobule hépatique humain.

Dans le **lobule portal**, la triade portale correspond à l'axe central, drainant la bile du parenchyme hépatique environnant.

Les considérations fonctionnelles ont modifié cette approche classique et un concept d'**acinus hépatique** a pris de l'importance en physiopathologie. Dans l'acinus hépatique, **les limites sont déterminées par une branche terminale de l'artère hépatique.** La circulation de sang artériel à l'intérieur des sinusoïdes veineux crée des gradients d'oxygène et de nutriments classés en **zones I, II** et **III**. La zone I est la plus riche en oxygène et en nutriments. La zone III, proche de la veine centrolobulaire, est pauvre en oxygène. La zone II est de richesse intermédiaire en oxygène et en nutriments.

Bien que les modifications pathologiques du foie soient habituellement décrites en fonction du lobule classique, le concept d'acinus hépatique permet de comprendre les modes de régénération du foie, les activités métaboliques hépatiques et le développement d'une cirrhose, comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre.

L'hépatocyte

L'hépatocyte est la cellule fonctionnelle **exocrine** et **endocrine** du lobule hépatique. Les hépatocytes forment des **cordons de l'épaisseur d'une cellule** limitant les espaces sinusoïdaux. L'**espace périsinusoïdal de Disse** sépare les hépatocytes de l'espace sinusoïdal sanguin (Figure 17-13).

Les composants de la triade portale, inclus dans du tissu conjonctif, sont séparés du lobule hépatique par une **plaque limitante** d'hépatocytes (voir Figure 17-12). Le sang provenant de la veine porte et de l'artère hépatique circule dans les sinusoïdes et se draine dans la veine centro-lobulaire. Comme nous l'avons vu plus haut, la bile circule dans la direction opposée, des hépatocytes vers le canal biliaire de l'espace porte (voir Figure 17-13).

Un hépatocyte comprend deux domaines cellulaires : (1) un **domaine basolatéral** et (2) un **domaine apical** (Figures 17-14, 17-15 et 17-16).

Le **domaine basolatéral** contient de nombreuses **microvillosités** et **fait face à l'espace de Disse.** Un excès de fluide dans cet espace est collecté dans l'espace de Mall situé à la périphérie du lobule hépatique. Des vaisseaux lymphatiques perforant la plaque limitante drainent le fluide de l'**espace de Mall.** Des **jonctions communicantes** des faces latérales des hépatocytes adjacents permettent un couplage intercellulaire fonctionnel.

Le domaine basolatéral participe à l'**absorption de substances transportées par le sang** et à la **sécrétion de protéines plasmatiques** (comme l'**albumine**, le **fibrinogène**, la **prothrombine** et les **facteurs de coagulation** V, VII et IX). Il faut remarquer que les hépatocytes synthétisent plusieurs protéines plasmatiques nécessaires à la coagulation sanguine (voir Chapitre 6, Sang et hématopoïèse, pour un rappel sur la coagulation sanguine). Des troubles de la coagulation sont associés aux maladies hépatiques.

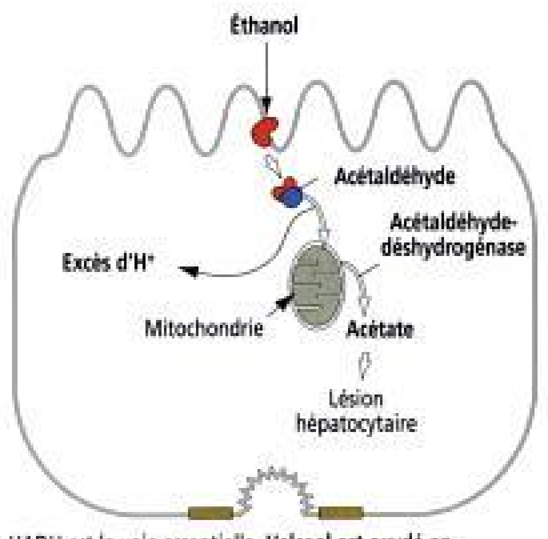
Le **domaine apical** délimite le **canalicule biliaire**, une dépression en forme de rigole bordée par des microvillosités et scellée latéralement par des **jonctions serrées** pour empêcher la fuite de la **bile**, sécrétion exocrine des hépatocytes (voir Figure 17-15).

L'hépatocyte contient un **réticulum endoplasmique rugueux** (voir Figure 17-14), impliqué dans la synthèse des protéines plasmatiques, et un **réticulum endoplasmique lisse** très développé associé à la synthèse du **glycogène** et des **lipides** et aux **mécanismes de détoxification** (voir Figure 17-17).

Des **enzymes** insérées dans la membrane du **réticulum endoplasmique lisse** sont impliquées dans les **mécanismes** suivants : (1) synthèse du cholestérol et des sels biliaires, (2) glucuro-conjugaison de la bilirubine, des stéroïdes et des médicaments, (3) dégradation du glycogène en glucose, (4) estérification des acides gras libres en triglycérides, (5) élimination de l'iode des hormones thyroïdiennes tri-iodothyronine (T_3) et thyroxine (T_4) et (6) **détoxification des médicaments liposolubles** comme le **phénobarbital**, au cours de laquelle le réticulum endoplasmique lisse est particulièrement développé.

L'**appareil de Golgi** contribue à la glycosylation des protéines sécrétoires et au tri des enzymes lysosomales. Des **lysosomes** dégradent les glycoprotéines vieillies du plasma internalisées au niveau du domaine basolatéral par un récepteur aux lectines de la membrane de l'hépatocyte — **le récepteur de l'asialoglycoprotéine** — ayant une affinité de liaison pour le galactose situé en position terminale après élimination de l'acide

Figure 17-17



L'ADH est la voie essentielle. **L'alcool est oxydé en acétaldéhyde** dans le cytoplasme et **ce dernier est converti en acétate** dans les mitochondries. Un excès d'acétaldéhyde provoque des lésions des mitochondries, des cassures des microtubules et des altérations de protéines pouvant induire des réponses auto-immunes aboutissant à des lésions des hépatocytes.



La voie du MEOS est importante au cours de l'**intoxication alcoolique chronique**. Contrairement à la voie de l'ADH qui produit de l'acétaldéhyde et un excès d'H⁺, **la voie du MEOS produit de l'acétaldéhyde et un excès de radicaux oxygénés**. L'oxygène réactif produit entraîne des lésions hépatocytaires par peroxydation des lipides, aboutissant à des altérations de la membrane cellulaire. De plus, le dérèglement du système MEOS affecte les activités de détoxification de l'hépatocyte qui nécessitent la présence de cytochrome P-450 pour l'oxydation de médicaments variés, de toxiques, des vitamines A et D et de substances cancérigènes potentielles. L'accumulation de ces produits est souvent toxique.

On observe de volumineux dépôts graisseux dans le cytoplasme des hépatocytes d'un **foie stéatosique** au cours d'une intoxication alcoolique chronique.

Sinusoïde

sialique. Dans les hépatocytes, les lysosomes stockent du fer, qui peut exister sous forme de **ferritine soluble** ou de son produit de dégradation **insoluble**, l'**hémosidérine**.

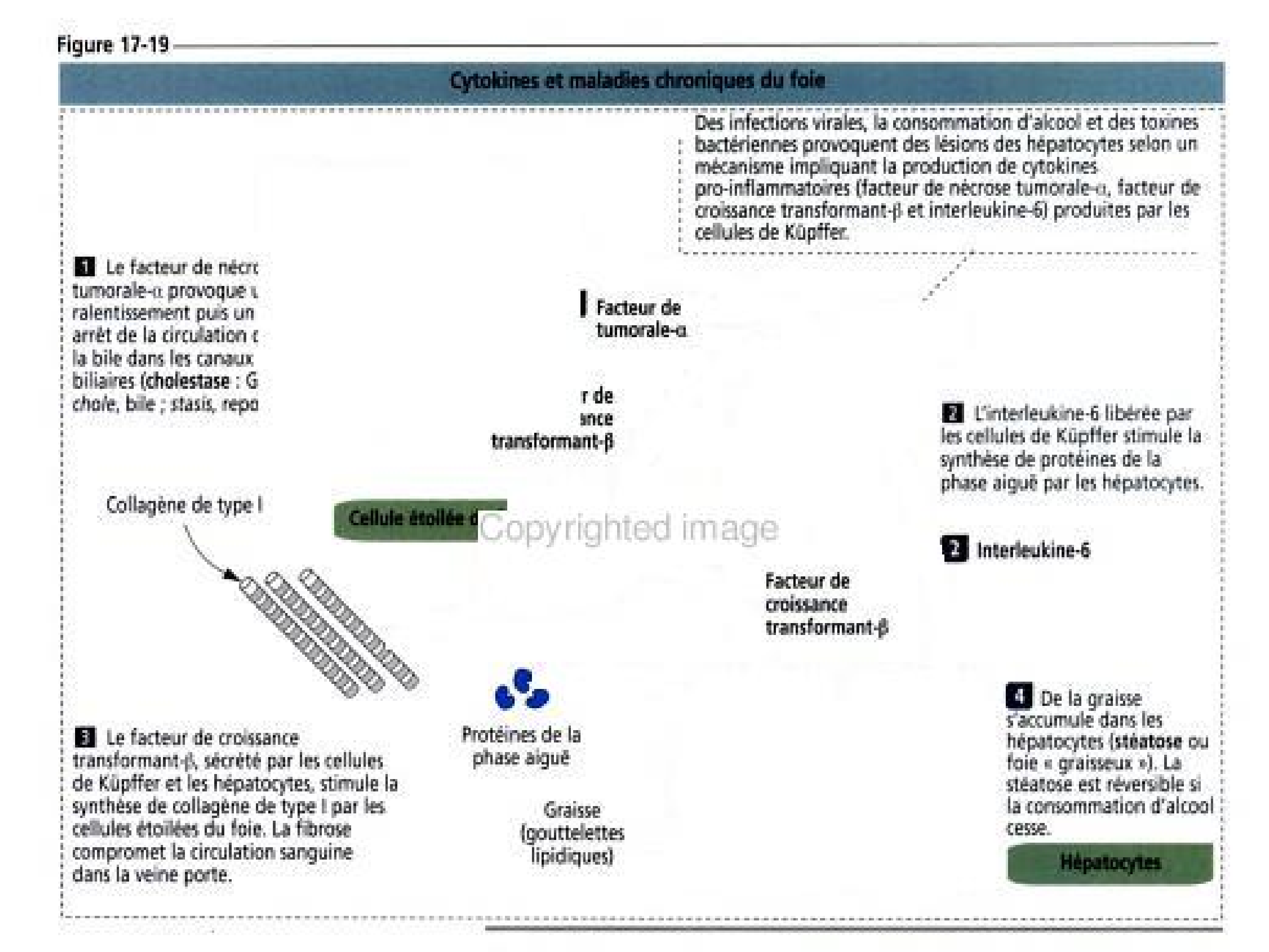
Peroxysomes

Les peroxysomes sont des **organites limités par une membrane**, contenant de fortes concentrations d'**oxydases** générant du **peroxyde d'hydrogène** (Figure 17-18). Du fait de la toxicité de ce métabolite, une enzyme, la **catalase**, dégrade le peroxyde d'hydrogène en **oxygène** et en eau. Ce processus catalytique se déroule dans les hépatocytes et les cellules du rein.

Les peroxysomes dérivent de peroxysomes préexistants par un processus de bourgeonnement. Puis l'organite importe ses protéines matricielles peroxysomales. Un peroxysome contient environ 50 enzymes impliquées dans des voies métaboliques variées. La biogenèse des peroxysomes et leur rôle dans des maladies héréditaires sont détaillées dans la Figure 17-18.

Hidden page

Figure 17-19



fération collagène ou fibrose) et un **carcinome hépatocellulaire** (transformation maligne des hépatocytes).

La production de **facteur de nécrose tumorale-α** (**TNF-α**) est l'un des facteurs principaux d'altération hépatique. Le **TNF-α** déclenche la production d'autres cytokines. Le **TNF-α**, considéré comme une **cytokine pro-inflammatoire**, recrute les cellules inflammatoires responsables des lésions hépatiques et induit la production de collagène de type I par les **cellules étoilées du foie** (processus appelé fibrogenèse) en guise de cicatrisation.

Les lésions des hépatocytes aboutissent à la mort cellulaire programmée, ou apoptose, provoquée par l'activation de caspases, comme nous l'avons vu dans le Chapitre 3, Signalisation cellulaire. Nous avons également déjà vu que le **TNF-α** participait à différents mécanismes inflammatoires, notamment au niveau articulaire (voir Chapitre 5, Ostéogenèse) et à l'extravasation de cellules inflammatoires (voir Chapitre 10, Système immunitaire).

L'**éthanol** et certains **virus** ou **toxines induisent les cellules de Küpffer** à synthétiser du **facteur de nécrose tumorale-α** ainsi que du **facteur de croissance transformant-β** (TGF-β) et de l'**interleukine-6** (Figure 17-19). Le TGF-β stimule la production de collagène de type I par les cellules étoilées du foie qui augmentent en nombre. Le TNF-α agit sur les canaux biliaires en interférant avec la circulation de la bile (cholestase).

Application clinique de la cellule étoilée du foie

Les **cellules étoilées du foie**, encore appelées cellules de Ito, se localisent dans l'espace de Disse à proximité des sinusoïdes hépatiques. Ces cellules, d'origine mésenchymateuse, contiennent de la graisse et sont impliquées dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A (Figure 17-20).

Dans des conditions pathologiques, les cellules étoilées du foie se transforment en cellules productrices de collagène. En plus de la synthèse et de la sécrétion de collagène de type I, les cellules étoilées du foie sécrètent de la **laminine**, des **protéoglycanes** et des

facteurs de croissance. Le dépôt de collagène et de composants de la matrice extracellulaire augmente, aboutissant à une fibrose progressive du foie, typique d'une **cirrhose.**

Les **cytokines**, produites par les cellules de Küpffer (voir Figures 17-19 et 17-20), stimulent la production de collagène par les cellules étoilées du foie. L'augmentation du dépôt de fibres de collagène et de matrice extracellulaire à l'intérieur de l'espace de Disse est suivie par la **perte des fenestrations et des jonctions communicantes des cellules endothéliales sinusoïdales.**

Au fur et à mesure que le processus de fibrose progresse, les cellules étoilées du foie se transforment en **myofibroblastes** comprimant la lumière des sinusoïdes et augmentant la résistance vasculaire. **Une augmentation de la résistance à la circulation du sang veineux portal dans les sinusoïdes hépatiques aboutit à l'hypertension portale observée dans la cirrhose.**

La bile : mécanisme de sécrétion

La bile est un produit de l'hépatocyte transporté par le canalicule biliaire, un canal extracellulaire situé entre des hépatocytes adjacents (Figure 17-21). Le canalicule biliaire délimite le **domaine apical** de l'hépatocyte. Le **domaine basolatéral** fait face à l'espace sinusoïdal. Des **jonctions serrées** entre les hépatocytes adjacents scellent le compartiment canaliculaire biliaire.

La bile possède quatre fonctions principales :

1. excrétion de **cholestérol**, de **phospholipides**, de **sels biliaires**, de **bilirubine conjuguée** et d'**électrolytes** (voir plus loin) ;
2. contribution à l'**absorption des graisses dans la lumière intestinale** (voir Chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif) ;
3. transport d'**IgA** vers la muqueuse intestinale par l'intermédiaire de la circulation entéro-hépatique ;
4. excrétion de **produits métaboliques des médicaments** et **des métaux lourds** transformés dans l'hépatocyte.

Figure 17-20

Cellule étoilée du foie (cellule de Ito)

1 Dans des conditions normales, les **cellules étoilées** du foie stockent la vitamine A liposoluble dans leur cytoplasme et produisent des fibres de collagène et des composants de la matrice extracellulaire qui se déposeront dans l'espace périsinusoïdal de Disse et autour de la veine centrale du lobule hépatique.

2 Au cours d'une **cirrhose**, maladie diffuse du foie associée à une fibrose progressive, les cellules étoilées hépatiques périsinusoïdales se transforment en myofibroblastes et deviennent les principales cellules productrices de collagène du foie cirrhotique.

3 Des **cytokines**, produites par les hépatocytes, les cellules de Küpffer et des lymphocytes infiltrés dans l'espace de Disse, stimulent la production de collagène de type I par les **cellules étoilées du foie**. Le dépôt de collagène de type I dans l'espace de Disse aboutit à une fibrose qui perturbe la circulation du sang veineux portal dans les sinusoïdes hépatiques.

Figure 17-21

Le transport de la bile et d'autres substances organiques depuis l'hépatocyte vers la lumière du canalicule biliaire est un processus utilisant de l'adénosine triphosphate (ATP). Quatre transporteurs ATP-dépendants, présents dans la membrane plasmique canaliculaire, participent aux mécanismes de transport de la bile (voir Figure 17-22).

1. Le **transporteur de résistance multiple aux drogues 1 (MDR1)** fait traverser la membrane plasmique au cholestérol.

2. Le **transporteur de résistance multiple aux drogues 2 (MDR2)** transporte les phospholipides.

3. Le **transporteur anionique organique multispécifique (MOAT)** exporte la bilirubine glycuro- et glutathio-conjuguée.

4. Le **transporteur des acides biliaires (BAT)** transporte les sels biliaires.

Ces transporteurs à ATP appartiennent à la famille des **transporteurs ABC** caractérisés par des domaines de liaison à l'ATP hautement conservés, ou *ATP binding cassettes*. Le premier transporteur ABC découvert fut le produit du gène *mdr* (pour *multiple drug resistance*, résistance multiple aux drogues). Le gène mdr est fortement exprimé par les cellules cancéreuses et le produit qu'il code, le transporteur MDR, pompe les médicaments à l'extérieur des cellules, rendant les cellules cancéreuses résistantes aux chimiothérapies anticancéreuses (voir Le Noyau, dans le Chapitre 1, Épithéliums).

La sécrétion des acides biliaires génère le gradient osmotique nécessaire à la circulation osmotique de l'eau dans le canalicule biliaire. De plus, un **échangeur ionique** permet le passage des ions HCO_3^- et Cl^-. Enfin, des enzymes hydrolytiques associées à la membrane plasmique (**ectoenzymes**) du canalicule et du canal biliaire produisent des nucléosides et des acides aminés provenant du catabolisme, qui seront réabsorbés par les cellules épithéliales canalaires.

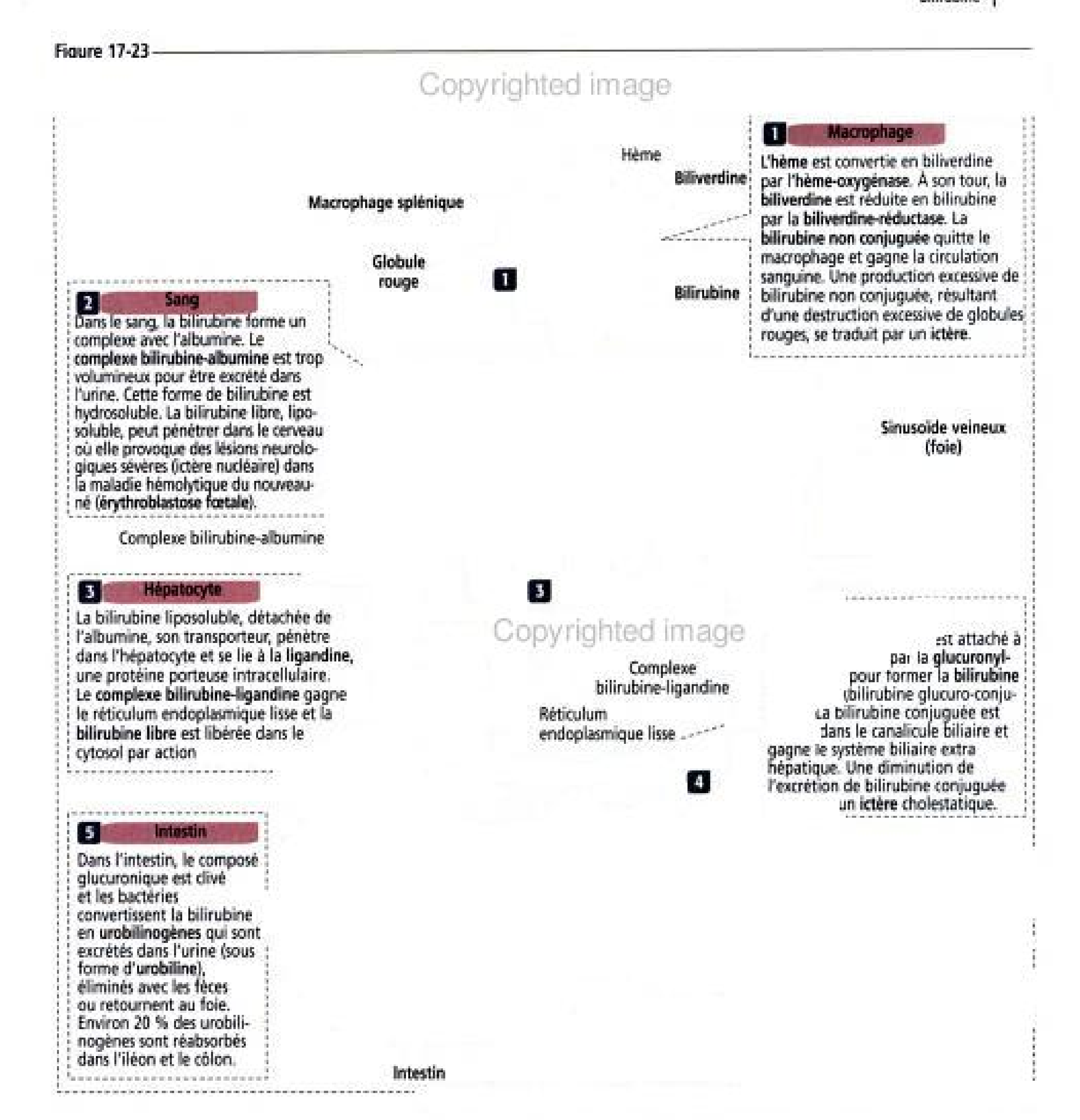
Un déficit génétique en MDR2 provoque une nécrose hépatocytaire focale, une prolifération des ductules biliaires et une réaction inflammatoire au niveau de l'espace porte. On détecte de très faibles taux de phospholipides dans la bile des sujets MDR2 mutants.

Figure 17-22

Transport de la bile dans le canalicule biliaire

H_2O, Na^+

Figure 17-23



Métabolisme de la bilirubine

La bilirubine est le produit terminal du catabolisme de l'hème et provient pour environ 85 % de la destruction des globules rouges vieillis se déroulant principalement dans les macrophages spléniques (Figure 17-23).

La bilirubine est libérée dans la circulation où elle se lie à l'albumine qui la transporte vers le foie. **Contrairement à la bilirubine liée à l'albumine, la bilirubine libre est toxique pour le cerveau.** Rappelez-vous notre discussion concernant l'**érythroblastose fœtale** (voir Chapitre 6, Sang et hématopoïèse), correspondant à une maladie hémolytique induite par des anticorps survenant chez le fœtus du fait d'une incompatibilité de groupe sanguin fœto-maternelle. Le processus hémolytique génère des quantités anormalement élevées de bilirubine libre qui provoque des lésions irréversibles du système nerveux central (**ictère nucléaire**).

Lorsque la bilirubine liée à l'albumine gagne les sinusoïdes hépatiques, le **complexe albumine-bilirubine** se dissocie et la bilirubine est transportée à travers la membrane plasmique des hépatocytes après s'être fixée sur un récepteur membranaire. Dans l'hépatocyte, la bilirubine se lie à la **ligandine**, une protéine empêchant le reflux de bilirubine dans la circulation sanguine. Le **complexe bilirubine-ligandine** est transporté dans le réticulum endoplasmique lisse où **la bilirubine est conjuguée à l'acide glucuronique** par le système uridine diphosphate (UDP)-**glucuronyl transférase**. Cette réaction entraîne la formation d'un **complexe bilirubine-diglucuronide hydrosoluble** qui diffuse à travers le cytoplasme jusqu'aux canalicules biliaires où il est sécrété dans la bile.

Dans l'intestin grêle, la bilirubine conjuguée dans la bile reste intacte jusqu'à ce qu'elle atteigne l'iléon terminal et le côlon, où **les bactéries de la flore intestinale génèrent de la bilirubine libre**. La bilirubine non conjuguée est alors réduite en **urobilinogène**. La plus grande partie de l'urobilinogène est excrétée dans les fèces. Une petite partie retourne au foie grâce à un mécanisme d'absorption appelé **circulation biliaire entérohépatique**. Une autre petite partie est éliminée dans l'urine.

Composition de la bile

Le foie humain produit chaque jour environ 600 ml de bile. La bile est constituée de **composants organiques** (comme des **acides biliaires**, constituants principaux ; des **phospholipides**, principalement des lécithines ; du **cholestérol** ; et des **pigments biliaires**, correspondant à la **bilirubine**) et des **composants inorganiques** (surtout des **ions** Na^+ et Cl^-).

Les acides biliaires (acide cholique, acide chénodésoxycholique, acide désoxycholique et acide lithocholique) sont synthétisés par les hépatocytes. Les acides cholique et chénodésoxycholique sont synthétisés à partir du cholestérol et sont appelés **acides biliaires primaires**. Les acides désoxycholique et lithocholique sont appelés **acides biliaires secondaires** car ils sont produits dans la lumière intestinale par l'action des bactéries intestinales sur les acides biliaires primaires.

La voie de synthèse des acides biliaires est le mécanisme principal d'élimination du cholestérol de l'organisme. Des **micelles** se forment par agrégation de molécules d'acides biliaires conjuguées à de la taurine ou de la glycine. Le cholestérol est situé à l'intérieur des micelles. Les micelles ne contiennent pas de pigments biliaires.

La bile sécrétée par le foie est stockée dans la vésicule biliaire et libérée dans le duodénum au cours du repas pour faciliter la dégradation et l'absorption des graisses (voir Figure 16-9 dans le Chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif). Environ 90 % des acides biliaires primaires et secondaires sont absorbés par les entérocytes à partir de la lumière intestinale et retournent au foie par l'intermédiaire de la veine porte. Ce mécanisme est appelé **circulation entérohépatique**. L'absorption des acides biliaires par l'entérocyte est médiée au niveau de la membrane plasmique apicale par une protéine de transport Na^+-dépendante et leur libération s'effectue au niveau de la membrane plasmique basolatérale sous le contrôle d'un échangeur anionique Na^+-indépendant.

Comme nous l'avons déjà vu, la bilirubine n'est pas absorbée dans l'intestin. La bilirubine est réduite en **urobilinogène** par les bactéries de la partie distale de l'intestin grêle et du côlon (voir Figure 17-23). L'urobilinogène est partiellement sécrété dans les fèces, mais une partie retourne au foie par l'intermédiaire de la veine porte et une autre partie est excrétée dans l'urine sous forme oxydée, l'**urobiline**.

Les acides biliaires établissent un gradient osmotique qui mobilise l'eau et les électrolytes dans le canalicule biliaire. Des ions HCO_3^-, sécrétés par les cellules épithéliales bordant les canaux biliaires, s'ajoutent à la bile qui devient alcaline tandis que les ions Na^+ et Cl^- et l'eau sont absorbés. **La sécrétine** augmente le transport actif d'HCO_3^- dans la bile.

La circulation de la bile dans le duodénum dépend de (1) la pression sécrétoire générée par les hépatocytes sécrétant activement de la bile et (2) la résistance à l'écoulement exercée par le canal cholédoque et le **sphincter d'Oddi**.

Le sphincter d'Oddi est un épaississement de la couche musculaire circulaire du canal cholédoque, au niveau de son abouchement dans le duodénum. Au cours du jeûne, le sphincter d'Oddi est fermé et la bile circule dans la vésicule biliaire. La capacité de la vésicule biliaire à concentrer la bile de 5 à 20 fois compense ses possibilités de stockage limitées (20 à 50 ml de liquide) et la production continue de bile par le foie.

du
stimule la
Il
: stimule la
musculaire du

Objectifs pédagogiques

La partie V, **Système endocrinien**, inclut le Chapitre 18, **Système neuro-endocrinien**, et le Chapitre 19, **Glandes endocrines**. Les activités coordonnées de ces deux systèmes sont sous la dépendance de **boucles de rétrocontrôles** (*feed-back*) négatifs et positifs complexes. Le système endocrinien est constitué d'amas de cellules sécrétoires, formant une glande, qui sécrètent de puissantes substances chimiques de signalisation — les **hormones** — dans le sang. Ces agents chimiques sont ensuite transportés par le sang vers des cellules-cibles dont ils stimulent la réponse. Les hormones sont des messagers chimiques qui assurent des communications intercellulaires spécifiques. Les cellules communicantes peuvent être proches les unes des autres ou largement distribuées à travers l'organisme.

Dans le Chapitre 18, **Système neuro-endocrinien** :

1. Vous étudierez l'organisation histologique de l'**hypophyse** (ou glande pituitaire) et de l'**épiphyse** (ou glande pinéale) et les principales hormones qu'elles produisent. Vous découvrirez ainsi que l'épiphyse sécrète de la **mélatonine**, une substance probablement impliquée dans les **rythmes circadiens**.
2. Vous apprendrez que des agrégats spécifiques de neurones de l'hypothalamus — appelés **noyaux** — synthétisent et sécrètent une ou plusieurs hormones, la plupart de nature peptidique, et que certaines d'entre elles contrôlent la libération d'autres hormones produites dans le lobe antérieur de l'hypophyse.
3. Vous découvrirez que les hormones hypothalamiques sont libérées de manière pulsatile et non continue, et que cette libération est régulée par un **mécanisme de rétrocontrôle négatif**. Ce rétro-contrôle est particulièrement important dans la régulation de l'activité endocrine de l'hypothalamus et de l'hypophyse antérieure.
4. Vous apprendrez comment les hormones de l'hypothalamus, transportées jusqu'au lobe postérieur de l'hypophyse, régulent la libération de lait par le sein pendant la lactation, la contraction de l'utérus au cours de l'accouchement et l'équilibre liquidien de l'organisme en contrôlant le volume d'urine excrété par le rein.

Dans le Chapitre 19, **Glandes endocrines** :

1. Vous étudierez les caractères cytologiques distinctifs des cellules produisant des polypeptides ou des stéroïdes.
2. Vous apprendrez que les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse régulent l'activité endocrine de plusieurs organes, et que le **glucose** et le **calcium** sont deux régulateurs associés de la fonction cellulaire endocrinienne.
3. Vous reverrez les principes fondamentaux étudiés dans le Chapitre 3, **Signalisation cellulaire**, pour comprendre les mécanismes d'action des **hormones polypeptidiques**, qui interviennent sur des récepteurs liés à la membrane, et des **hormones stéroïdiennes**, qui se fixent principalement sur des récepteurs intracellulaires.
4. Vous découvrirez comment des troubles de la fonction endocrinienne peuvent provoquer des maladies impliquant plusieurs systèmes.

18. SYSTÈME NEURO-ENDOCRINIEN

Généralités sur le système hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus et l'hypophyse (également appelée **glande pituitaire**) forment un réseau neuro-endocrinien connecté appelé **système hypothalamo-hypophysaire**.

Le système hypothalamo-hypophysaire comprend deux parties : (1) le **système hypothalamo-adénohypophysaire**, reliant l'hypothalamus à la partie antérieure de l'hypophyse et (2) le **système hypothalamo-neurohypophysaire**, reliant l'hypothalamus à la partie postérieure de l'hypophyse.

L'**hypothalamus**, correspondant au plancher du diencéphale et formant une partie des parois du troisième ventricule, est constitué d'amas de neurones, appelés **noyaux**, dont certains sécrètent des hormones. Ces **cellules neuro-endocrines** sont situées **en arrière** de la barrière hémo-méningée mais leurs produits de sécrétion sont libérés **à l'extérieur** de cette barrière.

Les cellules neuro-endocrines de l'hypothalamus exercent des effets **positifs** et **négatifs** sur la glande pituitaire par l'intermédiaire de peptides appelés **hormones** ou **facteurs stimulants** et **inhibiteurs**, ont un **temps de réponse très court** (quelques fractions de seconde) aux neurotransmetteurs et envoient des **axones** dans la neurohypophyse.

Dans la **neurohypophyse**, les terminaisons axoniques des cellules neuro-endocrines renferment d'abondants granules de stockage contenant des hormones peptidiques liées à une **protéine de transport**, la **neurophysine**. Les hormones et les protéines de transport sont libérées ensemble par exocytose dans des capillaires fenêtrés voisins sous le contrôle de stimuli nerveux.

L'**hypophyse antérieure** est richement vascularisée. Elle possède un réseau capillaire fenêtré (appelé **plexus primaire**) situé à la partie inférieure de l'hypothalamus, ou tige pituitaire. Le plexus primaire est relié à un **plexus secondaire** situé dans le lobe antérieur de l'hypophyse par des **veines portes**, formant la **circulation portale hypothalamo-hypophysaire**.

Les hormones de l'hypophyse antérieure sont produites par des cellules épithéliales, stockées dans des granules — sans protéines de transport — et libérées de façon **cyclique**, **rythmique** ou **pulsatile** dans le plexus capillaire secondaire sous l'influence de stimuli endocriniens.

Les effets des hormones provenant des cellules épithéliales de l'hypophyse antérieure ont un **temps de réponse plus long** (en minutes ou en heures) et peuvent persister pendant plusieurs jours, voire un mois.

L'hypophyse

L'hypophyse (Gr. *hypo*, sous ; *physis*, croissance) est constituée de deux tissus embryologiquement distincts (Figure 18-1) : (1) l'**adénohypophyse**, correspondant à la partie **épithéliale glandulaire** et (2) la **neurohypophyse**, correspondant à **la partie neurale**.

L'**adénohypophyse** comprend trois parties. (1) Le **lobe antérieur**, ou **pars distalis**, représente la partie principale de la glande. (2) Le **lobe tubéral** ou **pars tuberalis** enveloppe, comme un manchon partiel ou total, la tige infundibulaire, un composant neural. Ensemble, ils constituent la tige pituitaire. (3) Le **lobe intermédiaire**, ou **pars intermedia**, est rudimentaire chez l'adulte. Il s'agit d'une bande étroite séparant le lobe antérieur de la neurohypophyse.

La **neurohypophyse** est composée de deux parties : le **lobe neural**, ou **pars nervosa**, et l'**infundibulum**. L'infundibulum, à son tour, comprend deux parties : la **tige infundibulaire** et l'**éminence médiane**, une expansion de l'hypothalamus en forme d'entonnoir.

Origine embryologique de l'hypophyse

L'hypophyse antérieure et la neurohypophyse ont des origines embryologiques différentes (Figure 18-2). L'hypophyse antérieure dérive d'une évagination (**poche de Rathke**) du revêtement ectodermique de la future cavité buccale s'étendant de bas en haut vers la neurohypophyse en développement. La neurohypophyse se développe à

Figure 18-1

Différentes régions de l'hypophyse ou glande pituitaire

L'**hypothalamus** est divisé en deux moitiés symétriques par le **troisième ventricule**. Il est limité en avant par le **chiasma optique**, en arrière par les **corps** (ou tubercules) **mamillaires**, latéralement par les **voies optiques** et dorso-latéralement par le **thalamus**.

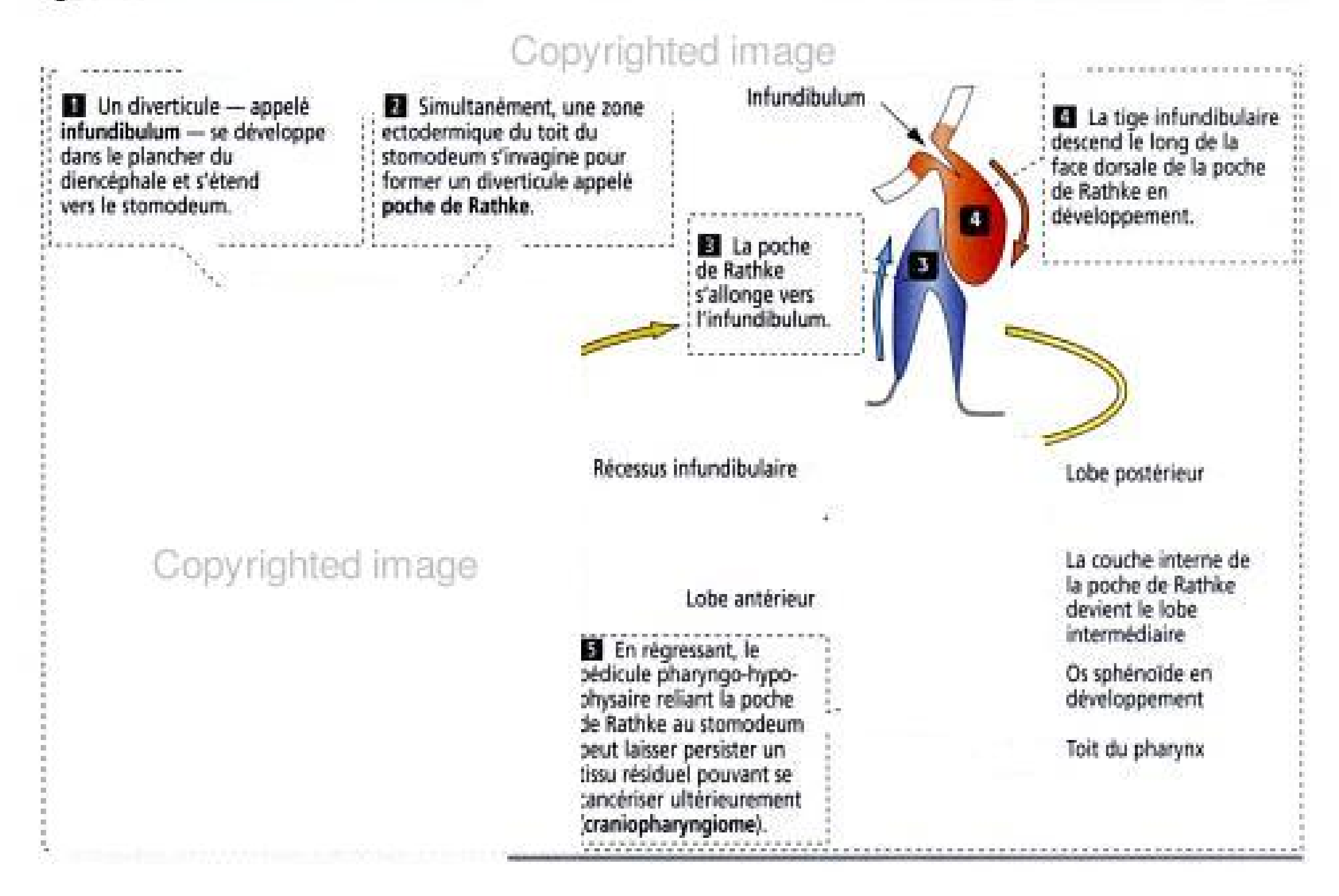
partir d'une **excroissance infundibulaire descendant du plancher du diencéphale**. Le pédicule pharyngo-hypophysaire, reliant la poche de Rathke au stomodeum, disparaît. En revanche, la tige de connexion de la neurohypophyse persiste sous la forme de la tige infundibulaire.

La poche de Rathke se développe en trois régions différentes : (1) les cellules de la face antérieure de la poche donnent naissance au lobe antérieur (la masse de la glande), (2) les cellules de la face postérieure colonisent la tige infundibulaire et (3) les extensions supérieures de la poche entourent la tige infundibulaire, formant le lobe tubéral.

Vascularisation sanguine de l'hypophyse : circulation portale hypothalamo-hypophysaire

L'**artère hypophysaire supérieure** (dérivant des artères carotides internes, Figure 18-3) pénètre dans l'éminence médiane et la partie supérieure de la tige infundibulaire, et forme le **premier plexus capillaire sinusoïdal** (**plexus capillaire primaire**) qui reçoit la sécrétion des cellules neuro-endocrines regroupées dans les **noyaux hypophysiotropes** de l'hypothalamus.

Figure 18-2



Les capillaires naissant du plexus capillaire primaire s'étendent vers le bas dans l'infundibulum et le lobe tubéral pour former les **veines portes. Les capillaires nés des veines portes forment un second plexus capillaire qui vascularise l'hypophyse antérieure et reçoit les sécrétions des cellules endocrines de l'hypophyse antérieure. L'hypophyse antérieure ne possède pas de vascularisation sanguine artérielle directe.**

Le système porte hypothalamo-hypophysaire permet (1) le transport des hormones hypothalamiques stimulantes et inhibitrices depuis le plexus capillaire primaire vers les cellules épithéliales productrices d'hormones de l'hypophyse antérieure ; (2) la sécrétion des hormones de l'hypophyse antérieure dans le plexus capillaire secondaire vers la circulation générale et (3) l'intégration fonctionnelle de l'hypothalamus avec l'hypophyse antérieure, assurée par les veines **portes**.

Un **troisième plexus capillaire**, dérivé de l'artère hypophysaire inférieure, irrigue la neurohypophyse. Ce troisième plexus capillaire recueille les sécrétions des cellules neuroendocrines présentes dans l'hypothalamus. Les produits de sécrétion (vasopressine et ocytocine) sont transportés le long des axones jusqu'à la neurohypophyse.

Histologie du lobe antérieur (pars distalis)

Le lobe antérieur est formé de trois composants : (1) des cordons de **cellules épithéliales** (Figure 18-4) ; (2) un **tissu conjonctif** de soutien réduit au minimum et (3) des **capillaires fenêtrés** (sinusoïdes, Figure 18-5) faisant partie du plexus capillaire secondaire.

Il n'existe pas de barrière sang-cerveau au niveau de l'hypophyse antérieure.

Les cellules épithéliales se disposent en cordons entourant les capillaires fenêtrés véhiculant le sang provenant de l'hypothalamus. Les hormones sécrétées diffusent dans un réseau de capillaires qui se drainent dans les veines hypophysaires puis dans les sinus veineux.

Figure 18-3

Vascularisation sanguine de l'hypophyse

L'hypophyse antérieure contient trois types distincts de cellules endocrines (voir Figure 18-4) : (1) des cellules **acidophiles** (cellules colorées par les colorants acides), prédominant à la périphérie de la glande ; (2) des cellules **basophiles** (cellules colorées par les colorants basiques et PAS-positives), prédominant au centre de la glande ; et (3) des cellules **chromophobes** (cellules dont le cytoplasme ne se colore pas).

Les cellules acidophiles sécrètent deux **hormones peptidiques** essentielles : l'**hormone de croissance** et la **prolactine**. Les cellules basophiles sécrètent des **hormones glycoprotéiques** : l'**hormone folliculo-stimulante** (FSH), l'**hormone lutéinisante** (LH),

Hidden page

Figure 18-5

Réseau vasculaire et ultrastructure de l'hypophyse antérieure

Granulations cytoplasmiques contenant une hormone

Cellule produisant de

Microscopie optique (*plastic section*)
Les cellules du lobe antérieur sont entourées de sinusoïdes (capillaires fenêtrés) qui reçoivent les hormones sécrétées. Ces dernières sont ensuite transportées dans le courant sanguin pour réguler la fonction de cellules-cibles.

Microscopie électronique
La microscopie électronique a permis d'établir la **taille**, la **répartition** et le **contenu** des granulations sécrétoires cytoplasmiques des cellules endocrines de l'hypophyse antérieure, ainsi que le **mode de synthèse** et de **sécrétion** des différentes hormones qu'elles contiennent.

prolactine, ou **lactotropes**, représentent 15 à 20 % de la population cellulaire totale de l'hypophyse antérieure.

Hormone de croissance (*growth hormone*, GH)

L'hormone de croissance est un peptide de 191 acides aminés de long (22kDa). Elle possède les caractéristiques suivantes (Figure 18-6) : (1) elle présente des homologies structurales avec la prolactine et l'hormone lactogène placentaire. Les activités de ces trois hormones se recouvrent partiellement. (2) Elle est libérée dans la circulation sanguine sur un mode pulsatile au cours d'une période de 24 heures où alternent sommeil et veille, avec un **pic de sécrétion** se produisant **tôt le matin, avant le réveil**. (3) Malgré son nom, l'hormone de croissance n'agit pas directement sur la croissance ; en fait, elle agit en stimulant la production d'***insulin-like growth factor-1*** (IGF-1), encore appelé **somatomédine C**, par les hépatocytes. Le récepteur cellulaire de l'IGF-1 est similaire à celui de l'insuline (formé par des dimères de deux glycoprotéines avec des domaines tyrosine-kinase intracytoplasmiques). (4) La libération de l'hormone de croissance est régulée par deux neuropeptides.

L'hormone de libération de l'hormone de croissance (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH, un peptide de 44 acides aminés) exerce un effet **stimulant**. La **somatostatine** (un peptide de 14 acides aminés) et un **taux élevé de glucose dans le sang** exer-

toutes deux de l'hy-

issus mous. Chez
artilages de conjugai-
anguin de l'IGF-
d'hormone de

de liaison à l'IGF et des
de l'IGF sur les cellules-cibles
disponible.

Cellule acidophile

IGF-1 (somatomédine-C)

Foie
(hépatocytes)

Croissance des os longs
et des tissus mous

de

Application clinique : gigantisme (chez l'enfant) et acromégalie (chez l'adulte)

Une tumeur bénigne de l'hypophyse, appelée **adénome**, peut être à l'origine d'une sécrétion **excessive** d'hormone de croissance.

Lorsque la tumeur hormono-sécrétante apparaît dans l'enfance ou à la puberté, à une période où les cartilages de conjugaison sont encore en activité, on observe un **gigantisme** (Gr. *gigas*, géant ; très grande taille). Si la sécrétion excessive d'hormone de croissance survient à l'âge adulte, lorsque les cartilages de conjugaison sont devenus inactifs, on parle **d'acromégalie** (Gr. *akron*, fin ou extrémité ; *megas*, grand). Dans l'acromégalie, les mains, les pieds, les mâchoires et les tissus mous deviennent anormalement grands. La longueur des os longs n'augmente pas mais le cartilage (nez, oreilles) et les os membraneux (mandibule et voûte crânienne) continuent à grandir, provoquant des déformations grossières.

Un adénome sécrétant de l'hormone de croissance ne le fait pas sur le mode pulsatile physiologique. La sécrétion d'hormone de croissance n'est pas inhibée par l'administration de glucose.

Une **diminution** de la sécrétion d'hormone de croissance chez l'enfant provoque un **nanisme** (taille anormalement petite).

Prolactine

La prolactine est une protéine de 199 acides aminés (22 kDa) à simple chaîne. La prolactine, l'hormone de croissance et l'hormone lactogène placentaire humaine possèdent des homologies de séquences d'acides aminés et d'activité globale.

Le rôle essentiel de la prolactine est de stimuler le déclenchement et le maintien de la lactation au cours du post-partum (Figure 18-7). La **lactation** fait intervenir les mécanismes suivants : (1) la **mammogenèse**, c'est-à-dire la croissance et le développement de la glande mammaire, est stimulée principalement par les œstrogènes et la progestérone en association avec la prolactine et le lactogène placentaire humain. (2) La **lactogenèse**, ou initiation de la lactation, est déclenchée par la prolactine agissant sur la glande mammaire développée sous l'action des œstrogènes et de la progestérone. Au cours de la grossesse, la lactation est inhibée par des taux élevés d'œstrogènes et de progestérone qui diminuent au moment de la délivrance. En clinique, on utilise l'œstradiol ou des antagonistes de la prolactine pour stopper la lactation. (3) La **galactopoïèse**, c'est-à-dire le maintien de la production de lait, nécessite à la fois de la prolactine et de l'ocytocine.

Les effets de la prolactine, du lactogène placentaire et des hormones stéroïdiennes sur le développement de la glande mammaire pendant la lactation sont étudiés dans le Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation.

Contrairement à d'autres hormones de l'hypophyse antérieure, **la sécrétion de prolactine est essentiellement régulée par une inhibition plutôt que par une stimulation.** Le principal inhibiteur est la **dopamine**. La sécrétion de dopamine est stimulée par la prolactine pour inhiber sa propre sécrétion.

Le **facteur de libération de la prolactine** (PRF) et l'**hormone de libération de la TSH** (TRH) exercent un effet **stimulant** sur la libération de prolactine. La prolactine est sécrétée par les cellules acidophiles de façon pulsatile coïncidant avec ou faisant suite à chaque tétée. **Les pics intermittents de prolactine stimulent la synthèse du lait.**

Application clinique : hyperprolactinémie

Les tumeurs sécrétant de la prolactine perturbent l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades, entraînant un déficit en gonadotrophines. Chez la femme, l'hypersécrétion de prolactine peut être associée à une **stérilité** liée à une absence d'**ovulation** et à une **oligoménorrhée** ou une **aménorrhée** (troubles des règles). Chez l'homme, on observe une diminution de la fertilité et de la libido. Ces effets sur la fertilité se retrouvent dans les deux sexes et sont habituellement réversibles. La **galactorrhée** (sécrétion de lait en dehors du post-partum) est un signe classique d'**hyperprolactinémie** et peut également s'observer chez l'homme.

Hormones sécrétées par les cellules basophiles : gonadotrophines, TSH et ACTH

Les gonadotrophines (FSH et LH) et la TSH ont des caractères communs : (1) ce sont des glycoprotéines (d'où la coloration par le PAS des cellules basophiles) et (2) elles sont constituées de **deux chaînes**. La chaîne α est une glycoprotéine commune à la FSH, à

la LH et à la TSH, tandis que la chaîne β est spécifique de chaque hormone. C'est donc **la chaîne β qui confère à l'hormone sa spécificité.**

Hormones gonadotropes ou gonadotrophines : FSH et LH

Les cellules gonadotropes (sécrétant les gonadotrophines, Figure 18-8) sécrètent **à la fois de la FSH et de la LH**. Les cellules gonadotropes représentent environ 10 % de la population cellulaire totale de l'hypophyse antérieure.

La libération de gonadotrophines est stimulée par l'**hormone de libération des gonadotrophines** (**GnRH**, ou gonadolibérine), un décapeptide produit dans les **régions arquée** et **pré-optique** de l'hypothalamus. La GnRH, encore appelée **hormone de libération de l'hormone lutéinisante** (LHRH) est libérée sur un mode pulsatile comme les autres hormones de l'hypophyse antérieure. **Une même cellule basophile peut synthétiser et libérer à la fois de la FSH et de la LH.**

Chez la femme, la **FSH** stimule le développement des follicules ovariens selon un processus appelé **folliculogenèse**. Chez l'homme, la FSH agit sur les **cellules de Sertoli** du testicule pour stimuler l'aromatisation des œstrogènes à partir des androgènes et la production de **protéine de liaison aux androgènes**, en association avec la testostérone.

Chez la femme, la **LH** stimule **la stéroïdogenèse** dans le follicule ovarien et le corps jaune. Chez l'homme, la LH contrôle le taux de synthèse de **testostérone** par les **cellules de Leydig** du testicule. Le rôle de la FSH et de la LH chez l'homme est détaillé dans le Chapitre 20, Spermatogenèse.

La libération de FSH et de GnRH est **inhibée** par (1) l'**inhibine**, un **hétérodimère** protéique formé par des chaînes peptidiques α et β, sécrété par des cellules-cibles mâles et femelles (cellules de Sertoli, cellules folliculaires et cellules de l'hypophyse antérieure) et (2) par l'**œstradiol**.

Chez l'homme et la femme, la libération de FSH est **stimulée** par l'**activine**, un **homodimère** protéique sécrété par l'hypophyse antérieure, constitué de deux chaînes β. On sait encore peu de choses sur le mode de contrôle de la dimérisation de l'inhibine (αβ) et de l'activine (ββ). La libération de GnRH et de LH est **inhibée** par la **testostérone** chez l'homme et par la **progestérone** chez la femme.

Application clinique : stérilité

La sécrétion de gonadotrophines peut diminuer en cas de déficit de sécrétion de GnRH, lié à une anorexie ou à une tumeur de l'hypophyse qui, en détruisant les cellules gonadotropes, entraîne une diminution de la sécrétion de FSH et de LH.

18-8

Cellule basophile

Une baisse de la fertilité et des capacités reproductrices peut s'observer dans les deux sexes. Les femmes peuvent présenter des troubles du cycle menstruel. Chez l'homme, un déficit de sécrétion de GnRH peut provoquer une atrophie testiculaire et une stérilité (**hypogonadisme hypogonadotrope**).

La castration (**ovariectomie** chez la femme et **orchidectomie** chez l'homme) entraîne une **augmentation** significative de la synthèse de FSH et de LH par **suppression du mécanisme de rétro-contrôle inhibiteur**. Les cellules gonadotropes hyperactives sont plus grandes et vacuolisées, et sont appelées **cellules de castration**.

Hormone thyréotrope (*thyroid-stimulating hormone*, TSH)

Les cellules thyréotropes représentent environ 5 % de la population cellulaire totale de l'hypophyse antérieure.

La TSH est l'hormone de régulation de la **fonction thyroïdienne** (Figure 18-9) et de la **croissance**. Le mécanisme d'action de la TSH sur la fonction cellulaire thyroïdienne est détaillé dans la partie consacrée à la thyroïde du Chapitre 19, Glandes endocrines.

L'hormone de libération de la TSH (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH, ou thyréolibérine), un peptide de trois acides aminés produit dans l'hypothalamus, **stimule** la synthèse et la libération de TSH par les cellules **basophiles**. La TRH stimule également la libération de prolactine.

La libération de TSH est **inhibée** par l'augmentation des concentrations des hormones thyroïdiennes triiodothyronine (T_3) et thyroxine (T_4).

Application clinique : hypothyroïdie

Un déficit de sécrétion de TSH (observé dans les rares cas d'hypoplasie congénitale de l'hypophyse) entraîne une **hypothyroïdie** caractérisée par une diminution du métabolisme cellulaire, de la température corporelle, un ralentissement du métabolisme de base et un retard mental.

L'hypothyroïdie peut également résulter d'une pathologie de la thyroïde ou d'une carence alimentaire en iode. Nous étudierons l'**hyperthyroïdie** dans la partie consacrée à la thyroïde du Chapitre 19, Glandes endocrines.

ACTH

L'ACTH, ou **corticotropine**, est une protéine à **simple chaîne**, de 39 acides aminés de long (4,5 kDa), ayant un temps de circulation court (7 à 12 minutes). Son rôle essentiel

Cellule basophile

Glande thyroïde

est de **stimuler la croissance** et **la synthèse d'hormones stéroïdes** dans les zones fasciculée et réticulée du **cortex surrénalien**. La zone glomérulée de ce cortex est sous le contrôle de l'angiotensine II (voir la partie consacrée à la glande surrénale dans le Chapitre 19, Glandes endocrines). Les effets de l'ACTH sur le cortex surrénalien sont médiés par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'ACTH agit également en dehors de la glande surrénale en augmentant la pigmentation de la peau et la lipolyse.

L'ACTH dérive d'un volumineux précurseur glycosylé appelé **pro-opiomélanocortine** (POMC, 31 kDa), transformé dans l'hypophyse antérieure. Les produits du POMC sont les suivants (Figure 18-10) :

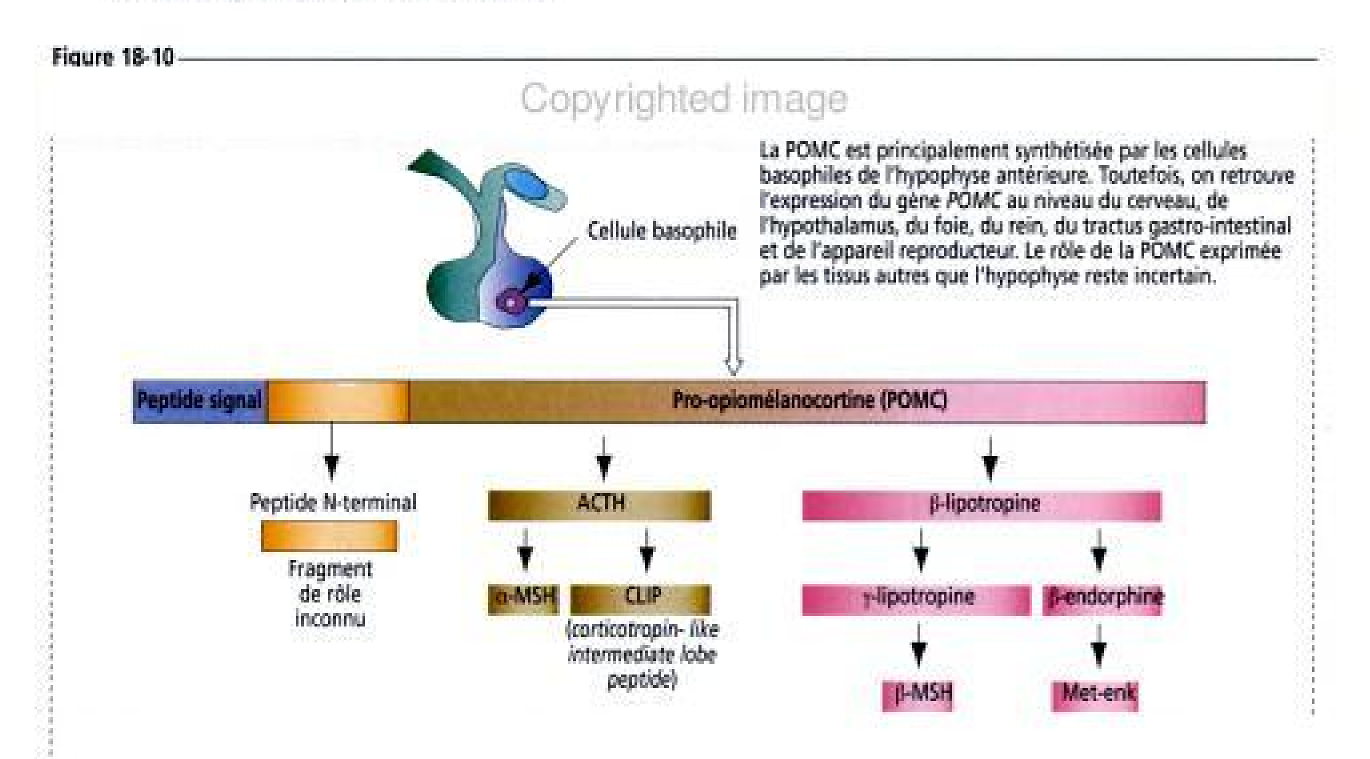
1. Un **peptide N-terminal** dont le rôle est inconnu, l'**ACTH** et la **β-lipotropine** (β-LPH). Ces trois dérivés du POMC sont sécrétés par l'hypophyse antérieure.
2. Les produits résultant du clivage de la β-LPH, la **γ-LPH** et la **β-endorphine**, sont libérés dans la circulation. La β-LPH et la γ-LPH ont une **action lipolytique** mais leur rôle précis dans la mobilisation des graisses chez l'homme reste inconnu.
3. La γ-LPH contient la séquence d'acides aminés de l'**hormone stimulant les mélanocytes-β** (β-MSH ; non sécrétée chez l'homme).La β-endorphine contient les séquences de la **met-enképhaline** (met-enk). Il n'existe pas de preuve que la β-endorphine soit clivée dans l'hypophyse pour former la met-enk.
4. L'ACTH est clivée en α-MSH et en ***corticotropin-like intermediate peptide***(CLIP). Les hormones α-MSH et CLIP, que l'on retrouve chez les espèces dont l'hypophyse possède un lobe intermédiaire proéminent, provoquent la dispersion des granules de mélanine dans les mélanophores et l'assombrissement de la peau de nombreux poissons, amphibiens et reptiles.

La libération d'ACTH est contrôlée par les mécanismes suivants (Figure 18-11) :

1. Un effet stimulant exercé par l'**hormone de libération de la corticotropine** (CRH) à partir de l'hypothalamus. La CRH siège, comme l'**hormone antidiurétique** (ADH ; voir plus loin, La neurohypophyse) dans les noyaux paraventriculaires. L'ADH et l'angiotensine II potentialisent les effets de la CRH sur la libération d'ACTH.
2. Un effet **inhibiteur** provoqué par des taux élevés de **cortisol** dans le sang, soit en empêchant la libération de la CRH, soit en bloquant la libération d'ACTH par les cellules basophiles **corticotropes** (cellules sécrétant l'ACTH).

L'ACTH est sécrétée sur un rythme circadien (pic matinal suivi d'une décroissance lente au cours de la journée).

Figure 18-10



Application clinique : maladie de Cushing

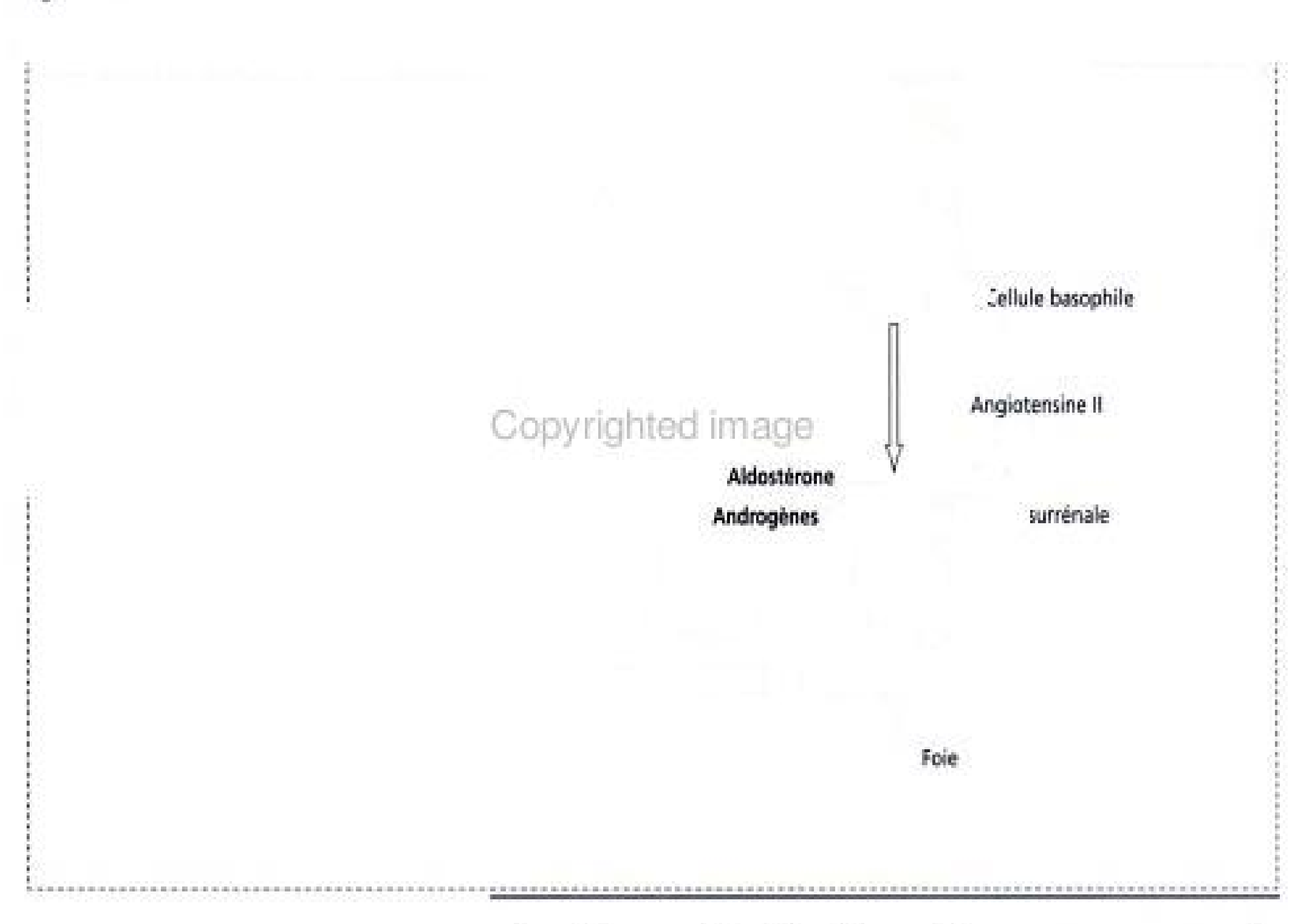
La **maladie de Cushing** est due à un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH. Cette maladie se caractérise par une augmentation de la production de cortisol par la zone fasciculée du cortex surrénalien (voir la partie consacrée à la glande surrénale dans le Chapitre 19, Glandes endocrines), une obésité, une ostéoporose et une atrophie musculaire. Une **diminution** de la sécrétion d'ACTH entraîne une diminution de la sécrétion de cortisol et une hypoglycémie.

Un déficit en ACTH provoque une diminution de la sécrétion d'androgènes par la surrénale. Chez la femme, le déficit en androgènes entraîne une absence de pilosité pubienne et axillaire. Cet effet n'est pas observé chez l'homme car il est compensé par la sécrétion d'androgènes testiculaire.

La neurohypophyse

La neurohypophyse comprend trois composants histologiques (Figures 18-12 et 18-13). (1) Les **pituicytes**, ressemblant aux astrocytes, constituent un support aux axones. (2) Des **axones**, provenant de cellules neuro-endocrines (appelées **neurones magnocellulaires** du fait de la grande taille de leurs corps cellulaires) des noyaux **supra-optiques** et **paraventriculaires**, se rassemblent dans l'infundibulum et forment le **tractus hypothalamo-hypophysaire**. Dans le lobe neural, on trouve des axones possédant des segments renflés intermittents (appelés **corps de Herring**) et des terminaisons contenant des produits sécrétoires. (3) Des **capillaires fenêtrés** issus de l'artère hypophysaire inférieure.

Figure 18-11



Les **pituicytes** sont des cellules gliales ressemblant aux astrocytes, contenant de grandes quantités de **protéine gliale fibrillaire acide**, une protéine de filament intermédiaire, et quelques **gouttelettes lipidiques** dans leur cytoplasme. Les prolongements cytoplasmiques des pituicytes (Figure 18-14) (1) entourent les axones provenant des cellules neuro-endocrines, (2) s'étendent entre les terminaisons axoniques et la lame basale entourant les capillaires fenêtrés et (3) se rétractent pour permettre la libération dans le sang des granules sécrétoires stockés dans les terminaisons axoniques (voir Figure 18-14).

Les **axones** de la neurohypophyse proviennent des **noyaux supra-optiques** et **paraventriculaires**.

Certains neurones issus des noyaux paraventriculaires sont petits et ont des axones qui se projettent vers l'éminence médiane et non vers le lobe neural. Ces neurones, appelés **neurones parvocellulaires** (Lat. *parvus*, petit), sécrètent de l'ADH et de l'ocytocine pénétrant dans le sang portal hypophysaire au niveau de l'éminence médiane. Les gros neurones des noyaux supra-optiques et paraventriculaires, appelés **neurones magnocellulaires** (Lat. *magnus*, grand) donnent naissance aux axones formant le **tractus hypothalamo-hypophysaire**. Les terminaisons de ces neurones sont situées dans le lobe neural. Les noyaux supra-optiques et paraventriculaires contiennent à la fois des neurones synthétisant de l'ADH et d'autres synthétisant de l'ocytocine. Toutefois, **les neurones des noyaux supra-optiques produisent principalement de l'ADH et les neurones des noyaux paraventriculaires synthétisent surtout de l'ocytocine**.

Outre ces deux types de noyaux, l'hypothalamus contient des **noyaux hypothalamiques hypophysiotropes** dont les neurones produisent des hormones stimulantes et inhibitrices libérées dans les capillaires fenêtrés du plexus capillaire primaire (voir plus haut, Vascularisation sanguine de l'hypophyse).

Bien que les cellules neuro-endocrines des noyaux supra-optiques et paraventriculaires soient situées **en arrière de la barrière sang-cerveau**, leurs produits sont transportés vers les extrémités neuronales et libérés **à l'extérieur de cette barrière**, dans des capillaires fenêtrés.

Figure 18-12

La neurohypophyse

Région

Corps mamillaire

Chiasma optique

Tractus hypothalamo-neurohypophysaire

Neurohypophyse

Terminaison axonique

Artère hypophysaire inférieure

Hypophyse antérieure

L'**hormone antidiurétique** (ou **arginine-vasopressine**) et l'**ocytocine** sont des hormones synthétisées respectivement dans les neurones des **noyaux supra-optiques** et **paraventriculaires**. Elles sont transportées le long des axones formant le **tractus hypothalamo-neurohypophysaire**, en association avec une protéine, la **neurophysine**, et sont libérées au niveau des terminaisons axoniques. Les hormones pénètrent dans des **capillaires fenêtrés** dérivant de l'artère hypophysaire inférieure.

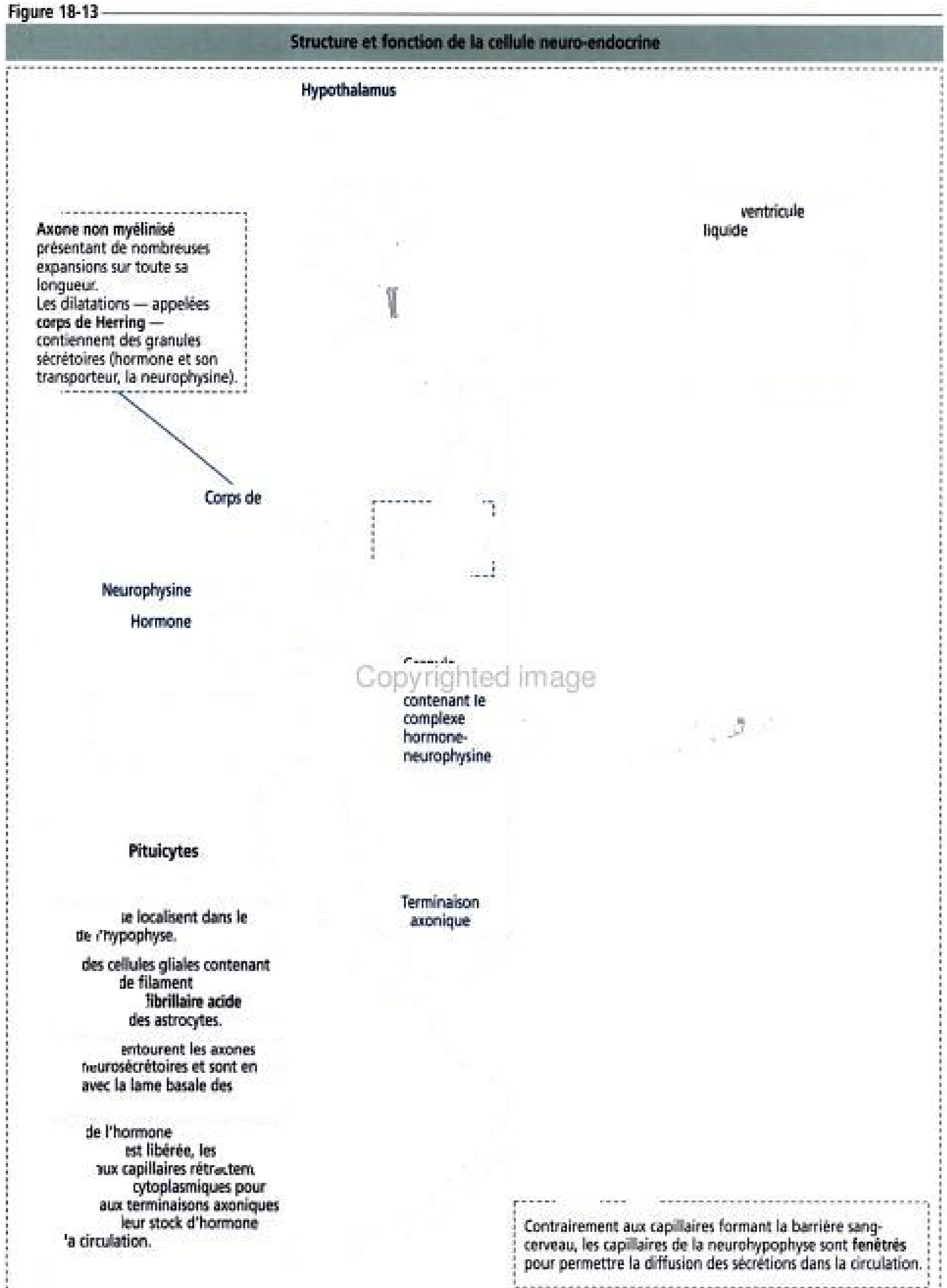
— dont les prolongements cytoplasmiques entourent les **fibres nerveuses amyéliniques** naissant des neurones des noyaux supra-optiques et paraventriculaires. On observe de nombreux capillaires. L'hormone antidiurétique et l'ocytocine s'accumulent temporairement dans des dilatations axoniques formant les **corps de Herring** (non vus sur ces photographies).

Application clinique : diabète insipide

L'**ocytocine** participe à la **contraction du muscle lisse**, en particulier de l'**utérus pendant le travail**, et des **cellules myoépithéliales** bordant les acini sécrétoires et les galactophores de la glande mammaire pour faciliter l'éjection du lait (ou **montée de lait**) au cours de la lactation (Figure 18-15).

L'hormone antidiurétique régule l'excrétion d'eau au niveau rénal et est aussi un **puissant vasoconstricteur à forte dose** (voir Figure 18-15), d'où sa double appellation (hormone antidiurétique, ADH et vasopressine ou arginine-vasopressine, AVP). Une augmentation de la pression osmotique du sang circulant ou une réduction du volume sanguin déclenche la libération d'ADH. La rétention d'eau diminue l'osmolalité plas-

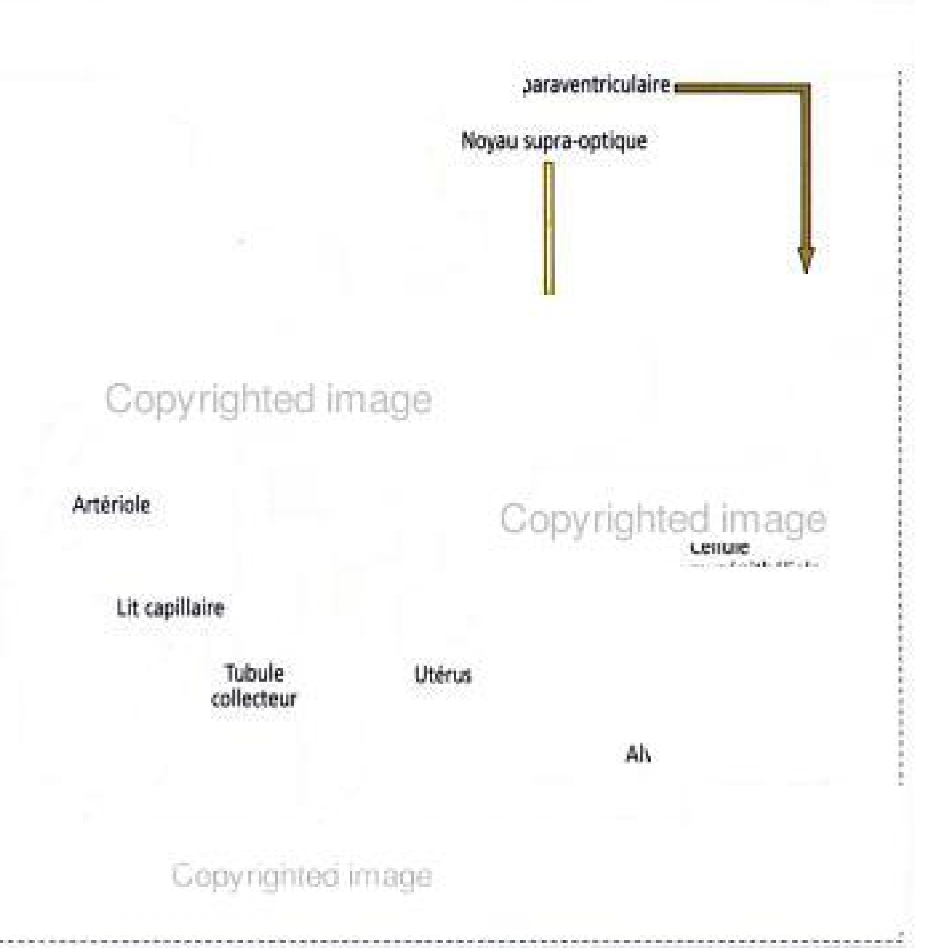
Figure 18-13


Structure et fonction de la cellule neuro-endocrine
Hypothalamus
ventricule
liquide
Axone non myélinisé présentant de nombreuses expansions sur toute sa longueur.
Les dilatations — appelées **corps de Herring** — contiennent des granules sécrétoires (hormone et son transporteur, la neurophysine).
Corps de
Neurophysine
Hormone
contenant le complexe hormone-neurophysine
Pituicytes
Terminaison axonique
se localisent dans le
de l'hypophyse.
des cellules gliales contenant
de filament
fibrillaire acide
des astrocytes.
entourent les axones
neurosécrétoires et sont en
avec la lame basale des
de l'hormone
est libérée, les
aux capillaires rétractent
cytoplasmiques pour
aux terminaisons axoniques
leur stock d'hormone
la circulation.
Contrairement aux capillaires formant la barrière sang-cerveau, les capillaires de la neurohypophyse sont fenêtrés pour permettre la diffusion des sécrétions dans la circulation.

5 minutes.

Figure 18

L'**hormone antidiurétique** augmente la **perméabilité à l'eau du tubule collecteur** et exerce également un **effet vasoconstricteur sur les artérioles** (d'où son autre nom de **vasopressine**). L'action de l'hormone antidiurétique est médiée par l'**AMPc** qui stimule les canaux membranaires pour augmenter la diffusion de l'eau. De ce fait, le flux urinaire diminue.
L'**ocytocine** agit sur la **contraction de l'utérus** et la **sécrétion de lait**.
Les œstrogènes augmentent la réponse du myomètre à l'ocytocine ; la progestérone la diminue. Au cours de la lactation, la libération d'ocytocine est médiée par un réflexe neurohumoral déclenché par la tétée. La tétée active les récepteurs sensoriels du mamelon et de l'aréole. Les fibres sensorielles sont reliées aux neurones hypothalamiques produisant l'ocytocine. Lorsque le stimulus survient, un potentiel d'action transmis le long des axones des neurones paraventriculaires, s'étendant dans le lobe neural, provoque la libération d'ocytocine dans le sang.



Le **diabète insipide neurogène** s'installe lorsque la sécrétion d'ADH est diminuée ou nulle. La **polyurie** en est un signe clinique habituel. Les patients atteints de diabète insipide peuvent excréter jusqu'à 20 l d'urine par 24 heures. Le diabète insipide neurogène peut résulter d'un traumatisme crânien, d'une tumeur infiltrant le système hypothalamo-neurohypophysaire ou de la destruction auto-immune des neurones sécrétant la vasopressine.

Le **diabète insipide néphrogène** s'observe dans certaines néphropathies chroniques **ne répondant pas** à la vasopressine ou résulte de déficits génétiques en récepteurs rénaux à la vasopressine.

Épiphyse ou glande pinéale

L'épiphyse est un organe endocrine formé de cellules à activité neurosécrétoire. Bien qu'ils soient reliés par une tige, **il n'existe pas de connexion nerveuse directe entre l'épiphyse et le cerveau.** En fait, **l'épiphyse est innervée par les fibres nerveuses sympathiques post-ganglionnaires dérivant des ganglions cervicaux supérieurs.**

Les fibres préganglionnaires qui rejoignent les ganglions cervicaux supérieurs proviennent de la colonne latérale de la moelle épinière. La fonction de l'épiphyse est régulée par des nerfs sympathiques.

Développement de l'épiphyse

L'épiphyse se développe à partir d'une évagination sacculaire du toit du diencéphale postérieur dans la partie médiane du troisième ventricule (Figure 18-16).

Figure 18-16

Développement de l'épiphyse

La poursuite de la diverticulation et son plissement aboutissent à une masse parenchymateuse solide de **cordons** et d'**amas de pinéalocytes** et de **cellules interstitielles de type glial** soutenus par un tissu conjonctif dérivant des méninges à travers lequel cheminent les vaisseaux sanguins et les nerfs jusqu'à l'épiphyse.

Histologie de l'épiphyse

L'épiphyse est formée de deux types de cellules (voir Figure 18-16) : (1) les **pinéalocytes** et (2) les **cellules interstitielles de type glial**.

Les **pinéalocytes** sont des cellules sécrétoires, organisées en cordons et en amas, reposant sur une lame basale et entourées de tissu conjonctif, de vaisseaux sanguins bordés de cellules endothéliales fenêtrées et de nerfs. Les pinéalocytes émettent deux prolongements cellulaires ou davantage se terminant par une expansion en forme de bulbe. L'un des prolongements se termine près des capillaires. Le cytoplasme contient d'**abondantes mitochondries** et des **synapses à ruban multiple** distribuées au hasard. On observe des **synapses à ruban simple** au niveau de l'**extrémité synaptique** des cellules sensorielles de la **rétine** (voir Figure 9-18) et de l'**oreille interne** (voir Figure 9-28).

Les **cellules interstitielles** sont dispersées parmi les pinéalocytes. Ces cellules de type glial et le tissu conjonctif fournissent un soutien aux pinéalocytes fonctionnels.

Comme l'hypophyse antérieure, **l'épiphyse est dépourvue de barrière sang-cerveau**.

La fonction des pinéalocytes est régulée par des **récepteurs β-adrénergiques**. L'activité métabolique des pinéalocytes est inhibée par les antagonistes β-adrénergiques.

Figure 18-17

Les mitochondries sont très abondantes dans les pinéalocytes

Synapse à ruban

Terminaison axonique entre deux pinéalocytes

multiple

Le cytoplasme contient d'abondantes mitochondries.

Transport de la mélatonine

Des jonctions communicantes relient les pinéalocytes adjacents.

Capillaire

3 Des fibres nerveuses sympathiques originaires des ganglions cervicaux supérieurs pénètrent dans l'épiphyse avec les vaisseaux sanguins irriguant le cerveau.
Lorsque les fibres nerveuses pénètrent dans la glande, elles ont perdu leur gaine de myéline et on peut voir des axones nus parmi les pinéalocytes.

La terminaison en forme de bulbe d'un prolongement cellulaire se termine dans l'adventice entourant un vaisseau sanguin.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

19-3

4 Au niveau de la **membrane plasmique apicale**, la **thyroïde-peroxydase** est activée et convertit l'**iodure** en **iode**. Deux atomes d'iode sont reliés à chaque résidu tyrosyl. L'iodation se produit dans la lumière du follicule thyroïdien. Après transformation protéolytique, un peptide monoiodotyrosine se combine avec un diiodotyrosine pour former la T_3 (triiodotyrosine). Deux diiodotyrosines se combinent pour former la T_4 (thyroxine). Une molécule de thyroglobuline iodée produit quatre molécules de ... et de T_4.
Application ... la **thio-urée** inhibe

Une ... du follicule thyroïdien, est absorbée par ... domaine apical ... La **gouttelette de** ... par les ... avec un ... et de T_4 sont relarguées ... enzymes lysosomales.

Phase exocrine

3 **La thyroglobuline** est une glycoprotéine (660 kDa) constituée de deux sous-unités identiques. La thyroglobuline contient 140 résidus tyrosyl disponibles pour l'iodation.

2 **La thyroïde-peroxydase** et la thyroglobuline sont présentes dans la même vésicule sécrétoire.

Réticulum endoplasmique rugueux

Réticulum endoplasmique rugueux

Lame basale

TSH liée à son récepteur

TSH liée à son récepteur

Capillaire fenêtré

Protéine de liaison plasmatique

1 Dans la cellule folliculaire thyroïdienne, la **pompe à iodure** concentre l'iodure 20 à 100 fois par rapport à son taux sérique.
Une ATPase Na^+,K^+-dépendante et de l'ATP fournissent l'énergie nécessaire au transport des iodures.
Application clinique : la pompe à iodure peut être inhibée par le **perchlorate**, un anion compétitif.

6 La T_3 et la T_4 quittent la cellule à travers la lame basale du follicule thyroïdien et gagnent un **capillaire fenêtré** où elles se fixent sur des **protéines de liaison plasmatiques.** La T_3 a une demi-vie plus courte (18 heures) que la T_4 (5 à 7 jours). La T_3 est de 2 à 10 fois plus active que la T_4.

Le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi sont des sites impliqués dans la synthèse et la glycosylation de la **thyroglobuline**, une glycoprotéine de 660 kDa composée de deux sous-unités identiques. La thyroglobuline est stockée dans des vésicules sécrétoires et libérée par exocytose dans la lumière colloïdienne. La thyroglobuline contient environ 140 résidus tyrosyl disponibles pour l'iodation.

L'enzyme responsable de l'iodation de la thyroglobuline, la **thyroïde-peroxydase**, est stockée sous forme inactive — avec la thyroglobuline — dans la même vésicule sécrétoire.

3. **Les enzymes lysosomales dégradent l'iodothyroglobuline pour libérer de la T_3, de la T_4** et d'autres produits intermédiaires. Les iodotyrosines, les acides aminés et les sucres sont recyclés à l'intérieur de la cellule.

4. Les hormones thyroïdiennes sont ensuite libérées à travers la lame basale de l'épithélium folliculaire — selon un mécanisme encore inconnu — et gagnent des capillaires fenêtrés à l'intérieur desquels elles se fixent sur des **protéines de transport plasmatiques**.

La T_3 a une demi-vie plus courte (18 heures), est **plus puissante** et **moins abondante que la T_4**. La T_4 a une demi-vie de 5 à 7 jours et représente 90 % de la sécrétion hormonale thyroïdienne.

Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme de base. Le site d'action essentiel de la T_3, et à un moindre degré de la T_4, est le **noyau de la cellule**. La T_3 se fixe sur un récepteur de l'hormone thyroïdienne lié à une région spécifique de l'ADN, appelée **élément de réponse à l'hormone thyroïdienne** (TRE), pour induire la transcription de gènes spécifiques.

Application clinique : hyperthyroïdie (maladie de Graves) et hypothyroïdie

Chez l'**adulte**, l'hypothyroïdie est en général due à une maladie thyroïdienne et se caractérise par un **ralentissement du métabolisme de base**, une **hypothermie** et une **frilosité**. La diminution de la sudation et la vasoconstriction cutanée rendent la peau sèche et molle. Les sujets atteints ont froid dans une pièce chaude. Chez l'adulte, l'hypothyroïdie se manifeste par un épaississement de la peau avec un aspect bouffi lié à l'accumulation de protéoglycanes et à la rétention d'eau dans le derme (**myxœdème**) et le tissu musculaire. La systole cardiaque est réduite et le pouls ralenti. En dehors des cas d'anomalies du développement, la plupart de ces symptômes sont réversibles lorsque le dérèglement thyroïdien est corrigé.

Chez le **fœtus**, l'absence d'hormone thyroïdienne est responsable du **crétinisme**. On peut observer cette situation dans des régions géographiques déficientes en iode. Chez le nouveau-né, une hypothyroïdie peut être évoquée devant un syndrome de détresse respiratoire, une hernie ombilicale, un retard de croissance osseuse et en cas de sous-alimentation. Non traitée, l'hypothyroïdie de l'enfant aboutit à une **arriération mentale**.

La **maladie de Graves** (ou **maladie de Basedow**) est une **maladie auto-immune** dans laquelle la thyroïde est hyperactive (Figure 19-4). Des **auto-anticorps** (appelés **immunoglobulines stimulant la thyroïde** ou **TSIs**), **produits par les plasmocytes dérivés de lymphocytes T sensibilisés contre les récepteurs de la TSH** présents au niveau de la face basale des cellules folliculaires thyroïdiennes, se fixent sur les récepteurs et reproduisent l'effet de la TSH, **stimulant** la production d'AMPc.

De ce fait, les cellules folliculaires thyroïdiennes deviennent cylindriques et sécrètent de grandes quantités d'hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine, de manière incontrôlée. Une hypertrophie de la thyroïde (**goitre**), une **exophtalmie**, une **tachycardie**, un **réchauffement cutané** et de **fins tremblements des doigts** sont des signes cliniques typiques.

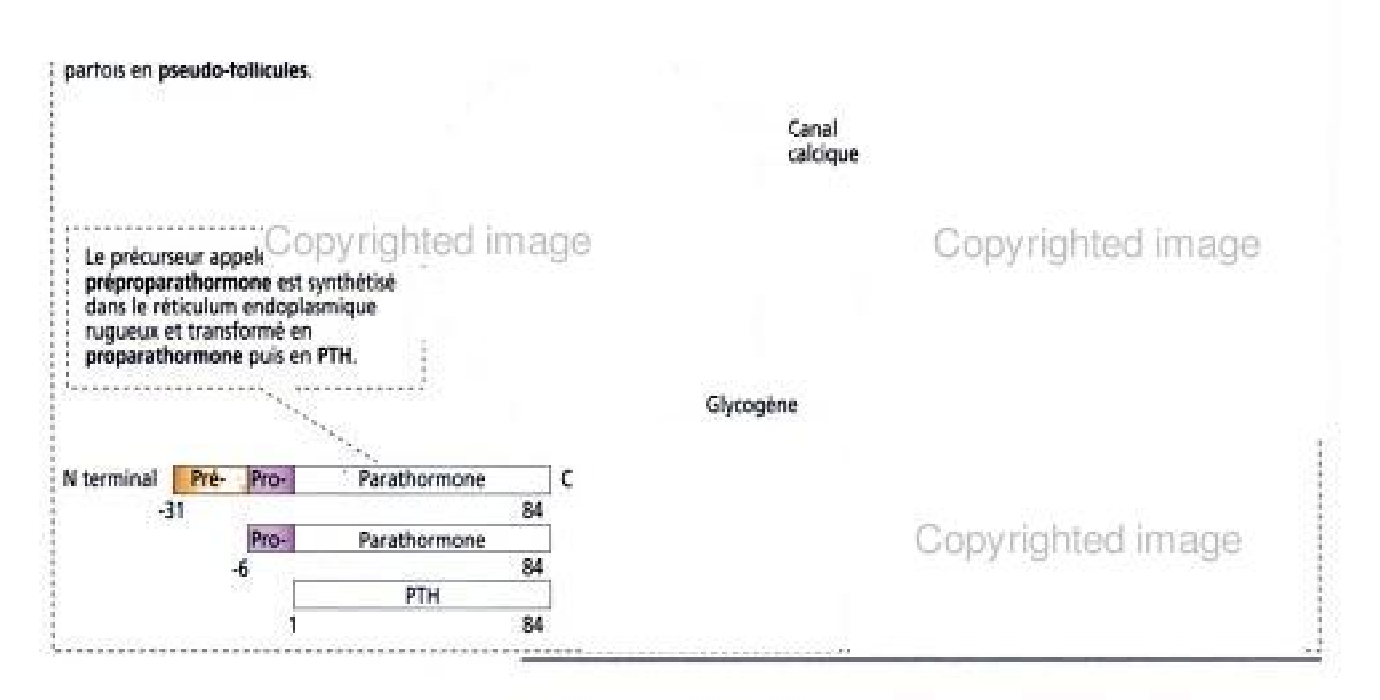
La **maladie d'Hashimoto** est une **maladie auto-immune** associée à une hypothyroïdie. Elle est due à des auto-anticorps dirigés contre la **thyroïde-peroxydase** et la thyroglobuline. Les anticorps antithyroïde-peroxydase sont appelés **anticorps antimicrosomiaux**. La destruction progressive des follicules thyroïdiens aboutit à une diminution de la fonction thyroïdienne.

Régulation du métabolisme calcique

Le calcium, que l'on trouve à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, est un constituant majeur du squelette, est indispensable à la **contraction musculaire**, à la **coagulation sanguine** et aux activités enzymatiques et représente un médiateur essentiel (**second messager**) de la signalisation cellulaire.

Le maintien de l'homéostasie calcique est régulé par (1) l'**hormone parathyroïdienne** (**parathormone**), (2) la **calcitonine** et (3) la **vitamine D** (calcitriol ou 1,25-dihydroxycholécalciférol).

La parathormone agit sur l'os et le rein pour élever le taux de Ca^{2+} dans le sang. La calcitonine, sécrétée par les cellules C du follicule thyroïdien, abaisse le taux de Ca^{2+}. La vitamine D, produite dans le rein, augmente l'absorption intestinale de **Ca^{2+}**.



Glandes parathyroïdes

Développement des glandes parathyroïdes

Les quatre glandes parathyroïdes dérivent des troisième et quatrième poches branchiales. La troisième poche branchiale donne naissance aux glandes parathyroïdes inférieures et au thymus. La quatrième poche branchiale donne naissance aux glandes parathyroïdes supérieures et au corps ultimobranchial.

19-6

Les glandes parathyroïdes sont situées à la face postérieure de la thyroïde, entre sa capsule et le tissu conjonctif qui l'entoure. Outre les quatre glandes parathyroïdes principales, on peut trouver des glandes accessoires dans le médiastin ou au niveau du cou.

L'ablation involontaire de glandes parathyroïdes normales au cours d'une chirurgie thyroïdienne (thyroïdectomie) provoque une tétanie, caractérisée par des spasmes des muscles du thorax et du larynx, pouvant entraîner la mort par asphyxie.

Organisation histologique des glandes parathyroïdes

Le parenchyme des glandes parathyroïdes est constitué de deux populations cellulaires vascularisées par des capillaires sinusoïdes (Figure 19-5) : (1) les **cellules principales**, les plus nombreuses, et (2) les **cellules oxyphiles** ou **acidophiles**. Les amas cellulaires se disposent en cordons ou en follicules.

Les **cellules principales** contiennent des granules cytoplasmiques emplis d'**hormone parathyroïdienne**, un peptide de 84 acides aminés dérivé d'un précurseur plus

volumineux de 115 acides aminés (la **préproparathormone**). Ce précurseur donne naissance à la **proparathormone** (90 acides aminés), transformée dans l'appareil de Golgi par une enzyme protéolytique en **parathormone**. La parathormone est stockée dans des **granules sécrétoires**. On observe également des **inclusions de glycogène** dans les cellules principales.

Les **cellules oxyphiles** ou **acidophiles** contiennent d'abondantes mitochondries responsables de leur coloration typique. Ce type cellulaire pourrait représenter une forme transitoire des cellules principales.

Rôle de la parathormone

L'hormone parathyroïdienne régule l'équilibre phosphocalcique sanguin en agissant à deux niveaux principaux :

1. Le **tissu osseux**, où elle stimule la **résorption d'os minéralisé par les ostéoclastes** et la libération de Ca^{2+} dans le sang. La calcémie normale est d'environ **9,5 mg/dl**.

2. Les **tubules urinifères**, où elle stimule la réabsorption de Ca^{2+} et la **production de vitamine D active**. La parathormone est sécrétée dans le sang et possède une demi-vie d'environ 5 minutes.

Une **augmentation** du taux de Ca^{2+} sanguin (**hypercalcémie**) **bloque la libération de parathormone par les cellules principales**. Une **diminution** de ce taux (**hypocalcémie**) **stimule la libération de parathormone** par les cellules principales.

Lorsque la calcémie est basse, la parathormone rétablit l'homéostasie en agissant sur les **ostéoblastes** qui induisent les ostéoclastes à résorber de l'os.

L'hormone parathyroïdienne se fixe sur un récepteur superficiel de l'ostéoblaste pour induire la synthèse de trois protéines indispensables à la différenciation et à l'action des ostéoclastes (voir Figure 19-6 et la partie consacrée aux ostéoclastes, dans le Chapitre 4, Tissu conjonctif) :

1. Le **ligand M-CSF** (**facteur stimulant la formation de colonies de macrophages**) qui induit la différenciation des monocytes en ostéoclastes immatures en activant l'expression du **récepteur pour l'activation du facteur nucléaire kappa B** (RANK).

2. **RANKL**, une protéine de la membrane cellulaire interagissant comme ligand avec le récepteur RANK présent à la surface du précurseur ostéoclastique. L'interaction RANK-RANKL induit la différenciation de ce précurseur en ostéoclaste quiescent.

3. L'**ostéoprotégérine**, une protéine qui bloque la fixation de RANKL sur le récepteur RANK pour empêcher la différenciation finale de l'ostéoclaste quiescent en ostéoclaste fonctionnel. Par ce mécanisme, l'ostéoprotégérine contrôle la population d'ostéoclastes fonctionnels.

Application clinique : hyperparathyroïdie et hypoparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie est due à une tumeur fonctionnelle bénigne de la glande (**adénome**). Une augmentation anormale de sécrétion de parathormone provoque :

1. Une **hypercalcémie** et une **phosphaturie** (augmentation de l'excrétion urinaire d'anions PO_4^{3-}).

2. Une **hypercalciurie** (augmentation de l'excrétion urinaire de Ca^{2+}) aboutissant à la formation de **calculs rénaux** dans les calices des reins. Lorsque les calculs descendent dans l'uretère, ils provoquent des douleurs intenses, liées la contraction spasmodique du muscle lisse, une **hématurie** (présence de sang dans l'urine) et des infections des voies urinaires (**pyélonéphrites**).

Hypercalcémie, résultat de la déminéralisation osseuse. Une résorption osseuse étendue entraîne le développement de **kystes**.

Résection accidentelle de glandes parathyroïdes au cours d'une chirurgie thyroïdienne. Dans les 24 à 48 heures qui suivent l'ablation chirurgicale de glandes parathyroïdes, on observe une hypocalcémie, une augmentation de l'excitabilité du tissu nerveux, incluant des paresthésies (sensation de fourmillements), et des crises de **tétanie** ou d'**épilepsie**. L'administration de parathormone corrige ces troubles.

L'**hypoparathyroïdie idiopathique** (de cause inconnue, comme son nom l'indique) se traduit par une incapacité des tissus à répondre à l'hormone parathyroïdienne. Chez les sujets atteints, on peut observer des arriérations mentales, des concentrations

élevées (plutôt que basses) de parathormone dans le sang et une absence de réponse à l'apport d'hormone parathyroïdienne exogène.

Cellules C (follicule thyroïdien) Calcitonine

Les cellules C dérivent de cellules de la crête neurale et sont associées aux follicules thyroïdiens. Les cellules C (1) représentent environ 0,1 % de la masse du tissu thyroïdien, (2) sont présentes à l'intérieur du follicule thyroïdien sans être en contact avec la colloïde et (3) produisent la **calcitonine**, codée par un gène situé sur le bras court du chromosome 11 (Figure 19-7).

La calcitonine est un peptide de 32 acides aminés dérivant d'un précurseur de 136 acides aminés. Elle est stockée dans des granules sécrétoires.

Le gène de la calcitonine est également exprimé par d'autres tissus (hypothalamus et hypophyse), donnant naissance à un **peptide lié au gène de la calcitonine** (CGRP) de 37 acides aminés. Le CGRP possède des propriétés neurotransmettrices et vasodilatatrices.

La principale fonction de la calcitonine est de **s'opposer aux effets de l'hormone parathyroïdienne. La calcitonine bloque la mobilisation du calcium à partir de l'os par les ostéoclastes** déclenchée par une augmentation de l'AMPc. La sécrétion de calcitonine est stimulée par une augmentation du taux sanguin de calcium (hypercalcémie).

Application clinique : syndrome néoplasique endocrinien multiple

Les tumeurs des cellules C (carcinome médullaire de la thyroïde) se traduisent par une production excessive de calcitonine. Toutefois, la calcémie reste normale, sans lésion osseuse apparente.

La présence d'une tumeur thyroïdienne produisant de la calcitonine peut être associée à un phéochromocytome, une tumeur de la médullosurrénale (syndrome **néoplasique endocrinien multiple**, MEN).

Vitamine D

La vitamine D_3 est formée au niveau **cutané** par conversion du 7-déhydrocholestérol en **cholécalciférol** à la suite d'une exposition aux rayons ultraviolets (Figure 19-8). Le cholécalciférol est alors absorbé dans la circulation sanguine et transporté dans le **foie** où il est converti en **25-hydroxycholécalciférol** par addition d'un groupement hydroxyle sur la chaîne latérale.

Dans le **néphron**, deux événements peuvent se produire :

1. Un **taux bas de calcium** peut stimuler l'activité enzymatique d'une **1α-hydroxylase** mitochondriale pour ajouter un autre groupement hydroxyle au 25-hydroxycholécalciférol et former le **1,25-dihydroxycholécalciférol** (**calcitriol**), forme active de la vitamine D.

2. Un **taux élevé de calcium** peut stimuler l'activité enzymatique d'une **24-hydroxylase** pour convertir le 25-hydroxycholécalciférol en 24,25-dihydroxycholécalciférol biologiquement inactif. En outre, la parathormone et la calcitonine inhibent l'activité de l'1α-hydroxylase.

Le calcitriol (forme active) et le 24,25-dihydroxycholécalciférol (forme inactive) circulent dans le sang, liés à une **protéine de liaison à la vitamine D**.

La principale fonction de la vitamine D est de stimuler la réabsorption de calcium par la muqueuse intestinale. La vitamine D, comme tous les stéroïdes, est transportée jusqu'au noyau de la cellule intestinale pour induire la synthèse d'une **protéine de liaison au calcium** nécessaire au transport du calcium à travers l'épithélium intestinal.

Application clinique : rachitisme et ostéomalacie

Chez l'enfant, un déficit en vitamine D provoque le **rachitisme**. Chez l'adulte, la situation pathologique correspondante est l'**ostéomalacie**. Ces deux maladies sont liées à des anomalies de calcification de la matrice osseuse (ostéoïde).

Dans le **rachitisme**, le remodelage osseux est défectueux. Les extrémités des os sont bombées (chapelet rachitique des articulations costo-chondrales) et la faible calcification des os longs provoque des courbures osseuses (jambes arquées ou genu varum).

Figure 19-8

Sources, métabolisme et mécanisme d'action de la vitamine D

Dans l'**ostéomalacie**, on observe de façon typique, chez l'adulte, des douleurs, des fractures incomplètes et une faiblesse musculaire.

Une insuffisance rénale chronique ou une anomalie congénitale — entraînant une absence de1α-hydroxylase — peut également provoquer un rachitisme ou une ostéomalacie.

On observe fréquemment une hypercalcémie chez les patients atteints de métastases provoquant une destruction osseuse ou de tumeurs sécrétant un « **peptide lié à la parathormone** » (***parathyroid hormone-related peptide***, PTHrP).

Glandes surrénales

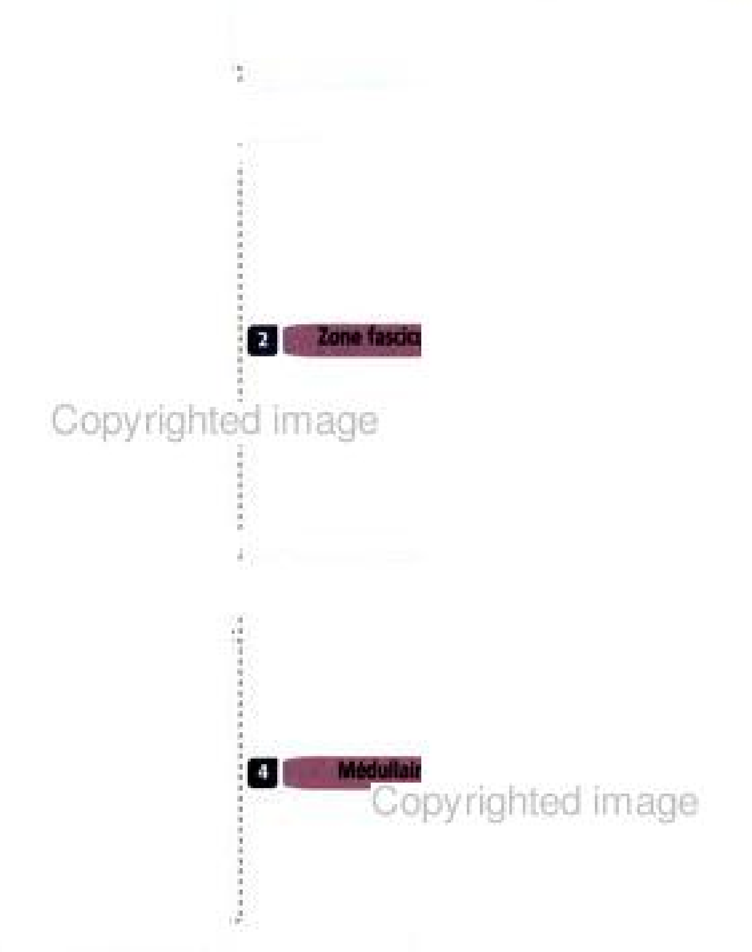
Organisation histologique du cortex surrénalien

Les glandes surrénales (en Anglais : *adrenal*, du Lat. *ad*, près de ; *ren*, rein) sont associées au pôle supérieur des reins. Chaque glande est constituée d'un cortex externe jaunâtre (80 à 90 % de la glande) et d'une médullaire interne rougeâtre (10 à 20 %). Le **cortex** surrénalien (corticosurrénale) est d'origine **mésodermique** et produit des **hormones stéroïdes**. La **médullaire** surrénalienne (médullosurrénale) est d'origine **neuro-ectodermique** et produit des **catécholamines**.

Le **cortex surrénalien** est constitué de trois zones concentriques (Figures 19-9 et 19-10). (1) La **zone la plus externe du cortex est la zone glomérulée**. (2) La **zone intermédiaire est la zone fasciculée**. (3) La **zone la plus interne est la zone réticulée**.

Les cellules de la zone glomérulée produisent de l'**aldostérone**, un minéralocorticoïde (Figures 19-11 et 19-12). Bien que la zone fasciculée soit souvent associée à la production de glucocorticoïdes — principalement le **cortisol** — et la zone réticulée à la production d'androgènes, les distinctions fonctionnelles entre ces deux couches sont imprécises, les faisant apparaître plutôt comme une unité fonctionnelle. De plus, ces

Figure 19-9



1 La **zone glomérulée** est une zone sous-capsulaire étroite dont la face interne est accolée à la zone fasciculée. La zone glomérulée est constituée de cellules disposées de manière concentrique, entourées d'un tissu de soutien contenant des capillaires. Les cellules contiennent quelques gouttelettes lipidiques et un réticulum endoplasmique lisse bien développé.
Les cellules de la zone glomérulée sécrètent une hormone minéralocorticoïde, l'**aldostérone**, sous le contrôle de l'angiotensine II.

2 La **zone fasciculée** est la zone la plus étendue du cortex surrénalien. Elle est constituée de cellules polygonales disposées en colonnes verticales ou en faisceaux perpendiculaires à la capsule. Les cellules possèdent un cytoplasme vacuolisé reflétant l'accumulation de gouttelettes lipidiques contenant du cholestérol et ses métabolites. Des capillaires fenêtrés séparent les colonnes cellulaires adjacentes.
Les cellules de la zone fasciculée sécrètent principalement des hormones glucocorticoïdes (**cortisol**) sous le contrôle de l'ACTH.

3 La **zone réticulée** est plus mince que la zone fasciculée mais plus épaisse que la zone glomérulée. Elle est formée de cellules anastomosées formant un réticulum ou réseau entouré de capillaires fenêtrés. Les cellules contiennent un pigment brun (**lipofuscine**) contrastant avec la coloration très pâle de la zone fasciculée.
Les cellules de la zone réticulée sécrètent principalement des **hormones stéroïdes sexuelles** sous le contrôle de l'ACTH.

4 La **médullosurrénale** est constituée de deux populations cellulaires distinctes entourées de sinusoïdes veineux : les cellules sécrétant l'adrénaline (ou épinéphrine, 80%) et les cellules sécrétant la noradrénaline (ou norépinéphrine, 20%). L'adrénaline et la noradrénaline sont des **catécholamines**. Les catécholamines donnent à la médullaire une coloration brune après exposition à l'air ou à un agent oxydant comme le bichromate de potassium (**réaction chromaffine**).

Figure 19-10

deux zones sont stimulées par la corticotropine (ACTH) tandis que la zone glomérulée est principalement **angiotensine II-dépendante**.

L'angiotensine II stimule à la fois la croissance de la zone glomérulée et la synthèse d'aldostérone (Figure 19-12).

L'angiotensine II est un octapeptide provenant de la conversion de l'**angiotensine I** (décapeptide) par l'**angiotensine-convertase** (enzyme de conversion) dans la circulation pulmonaire (voir Chapitre 14, Appareil urinaire). L'aldostérone a une demi-vie de 20 à

Figure 19-13

Synthèse des stéroïdes dans le cortex surrénalien

1 Endocytose de la médiée par un

Réticulum endoplasmique lisse

Mitochondrie

Protéine régulatrice de la stéroïdogenèse (*Steroidogenic acute regulatory protein*, StAR)

2 La protéine StAR (protéine régulatrice de la stéroïdogenèse) régule la synthèse des stéroïdes en **transportant le cholestérol à travers la membrane mitochondriale externe.** Une mutation du gène codant pour la protéine StAR provoque un déficit de synthèse de stéroïdes surrénaliens et gonadiques (**hyperplasie surrénalienne congénitale lipoïde**).



congénitale (HSC)

3 L'HSC résulte de déficits enzymatiques génétiques de la synthèse du cortisol. Toutefois, le cortex surrénalien répond à l'ACTH et une hyperplasie corticale apparaît, de ce fait. Chez un grand nombre de patients (90 %), l'HSC est due à un déficit congénital en 21-hydroxylase, l'enzyme qui convertit la 17α-hydroxyprogestérone en 11-désoxycortisol. Le précurseur est alors converti en androgènes. Il existe une carence en aldostérone et un hypoaldostéronisme s'installe (hypotension et hyponatrémie). Les taux d'androgènes circulants sont élevés et les petites filles présentent des signes de virilisation.

nèse ; et (3) un **réticulum endoplasmique lisse** bien développé, contenant également des enzymes impliquées dans la synthèse des stéroïdes (voir Figure 19-11).

Les cellules de la zone fasciculée et de la zone réticulée ne peuvent produire d'aldostérone mais contiennent de la **17α-hydroxylase** nécessaire à la production de glucocorticoïdes — cortisol — et de la **17,20 lyase** indispensable à la synthèse des hormones sexuelles.

Le cortisol n'est pas stocké dans les cellules et une néosynthèse, stimulée par l'ACTH, est nécessaire pour que le taux sanguin d'hormone augmente. Le cortisol est converti en cortisone dans les hépatocytes.

Le cortisol exerce deux effets principaux. (1) **Un effet métabolique** : les effets du cortisol s'opposent à ceux de l'insuline. Dans le foie, le cortisol stimule la néoglycogenèse pour augmenter la glycémie. (2) **Un effet anti-inflammatoire** : le cortisol bloque la cicatrisation et freine l'immunité cellulaire et humorale.

La **zone réticulée** (Lat. *rete*, réseau) représente 5 à 10 % du cortex. Les cellules de la zone réticulée forment un réseau de courts cordons anastomosés séparés par des capillaires fenêtrés.

Les cellules de cette zone sont acidophiles du fait de la présence de nombreux **lysosomes**, de volumineux **granules de lipofuscine** et de **gouttelettes lipidiques plus rares** (voir Figure 19-10). Bien que les cellules de la zone fasciculée puissent synthétiser des androgènes, le principal lieu de production d'hormones sexuelles surrénaliennes est la zone réticulée. La **déhydroépiandrostérone** (DHEA) et l'**androstènedione** sont les principaux androgènes produits par le cortex de la surrénale (voir Figures 19-12 et 19-13). Le sulfate de DHEA est synthétisé dans la zone réticulée.

Bien que le DHEA et l'androstènedione soient des androgènes peu actifs, ils peuvent être transformés en testostérone et même en œstrogène dans les tissus périphériques. La surrénale est la principale source d'androgènes chez la femme ; ces androgènes stimulent la croissance des poils pubiens et axillaires pendant la puberté.

Médullosurrénale

La médullosurrénale contient des **cellules chromaffines**, ainsi nommées en raison de leur capacité à acquérir une **coloration brune** après avoir été mises en contact avec une solution aqueuse de **bichromate de potassium**. Cette réaction est due à l'**oxydation des catécholamines** par les sels de chrome à l'origine du pigment brun.

Les cellules chromaffines (Figure 19-14) sont des **neurones sympathiques post-ganglionnaires modifiés** — sans prolongements post-ganglionnaires — dérivant de la **crête neurale** et formant des cordons épithélioïdes entourés par **des capillaires fenêtrés**. Le cytoplasme des cellules chromaffines contient des **granulations denses** limitées par une membrane constituées, d'une part, de protéines matricielles, appelées **chromogranines**, et d'autre part d'une classe de **catécholamine, adrénaline** ou **noradrénaline** (épinéphrine ou norépinéphrine). Certains granules contiennent à la fois de l'adrénaline et de la noradrénaline. Il existe également une sécrétion minime de **dopamine** à ce niveau mais le rôle de cette dopamine surrénalienne reste inconnu.

Les catécholamines sont sécrétées dans le sang au lieu de l'être dans une synapse, comme dans les terminaisons post-ganglionnaires. La médullosurrénale est innervée par des **fibres sympathiques préganglionnaires** sécrétant de l'**acétylcholine**.

On distingue deux types différents de cellules chromaffines. Environ **80 % des cellules sécrètent de l'adrénaline** et **20 % de la noradrénaline**. Ces deux populations cellulaires peuvent être différenciées en microscopie électronique d'après la morphologie des granules limités par une membrane. La noradrénaline est stockée dans des granules dont le **cœur** dense est **excentré**. Les granules contenant de l'adrénaline sont plus petits et ont un **cœur** moins dense, **central**. Il faut noter une différence importante avec les cellules du cortex surrénalien : **les cellules du cortex surrénalien ne stockent pas leurs hormones stéroïdes dans des granules.**

Les catécholamines sont synthétisées à partir de la transformation de **tyrosine** en DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) en présence de tyrosine-hydroxylase (Figure 19-14). La DOPA est convertie en **dopamine** par la **DOPA-décarboxylase**. La dopamine est transportée dans des granules existants à l'intérieur desquels elle est convertie en **noradrénaline** par la **dopamine β-hydroxylase**. La **membrane de ces granules** contient les enzymes nécessaires à la synthèse des catécholamines et des pompes ATP-dépendantes pour le transport des substrats.

Une fois synthétisée, la noradrénaline quitte le granule **pour gagner le cytoplasme** où elle est convertie en adrénaline au cours d'une réaction conduite par la **phényléthanolamine *N*-méthyltransférase** (PNMT). La synthèse de PNMT est induite par les **glucocorticoïdes** transportés du cortex vers la médullaire par le système capillaire corticosurrénalien. Lorsque la phase de conversion en adrénaline est achevée, cette dernière **regagne le granule** pour y être stockée.

19-14

Chromogranines

Réticulum endoplasmique rugueux

fenêtré

Mitochondrie

Axone d'un neurone sympathique préganglionnaire **(cholinergique)**

L'acétylcholine dépolarise la membrane cellulaire, du Ca^{2+} pénètre dans la cellule et l'exocytose des catécholamines se produit en réponse à un stress.

Cellule endothéliale de revêtement d'un capillaire fenêtré

Les catécholamines sont les principales hormones produites par la médullosurrénale. L'adrénaline est synthétisée par environ 80 % des cellules chromaffines ; les 20 % restants produisent de la noradrénaline.

Les cellules chromaffines se regroupent en amas — ou cordons – vascularisés par de nombreux capillaires (sinusoïdes) bordés de cellules endothéliales fenêtrées. Les cellules chromaffines sont maintenues par un délicat tissu de soutien formé de cellules réticulaires.

Les cellules chromaffines contiennent des limités par une membrane, prenant une coloration jaune-brune après exposition aux sels de chrome (**réaction chromaffine**).

La dégradation des catécholamines en présence des enzymes **monoamine-oxydase** (MAO) et **catéchol *O*-méthyltransférase** (COMT) produit principalement de l'**acide**

Hidden page

canaux. Le pancréas endocrine se développe en même temps que le pancréas exocrine. Les cellules endocrines sont d'abord observées le long de la base des acini exocrines en différenciation, entre la 12e et la 16e semaine.

Histologie des îlots de Langerhans

Le pancréas comprend deux composants fonctionnels (Figures 19-16 et 19-17) :

1. Le **pancréas exocrine**, constitué d'acini impliqués dans la synthèse et la sécrétion de plusieurs enzymes digestives transportées dans le duodénum par un système canalaire.
2. Le **pancréas endocrine** (2 % de la masse pancréatique), formé par les **îlots de Langerhans** disséminés au sein de la glande.

Chaque îlot de Langerhans est formé de deux composants :

1. Des **cordons** de **cellules endocrines anastomosés** — cellules alpha, bêta, delta et F — dont chacune sécrète un seul type d'hormone.
2. Un **composant vasculaire**, le **système porte insulo-acinaire** (voir Figure 19-15), constitué d'une artériole afférente donnant naissance à un réseau capillaire bordé de cellules endothéliales fenêtrées. Les veinules quittant les îlots de Langerhans apportent le sang aux acini pancréatiques adjacents. Ce système porte permet aux hormones insulaires d'agir localement sur le pancréas exocrine.

Un système vasculaire indépendant, le **système vasculaire acinaire**, apporte le sang directement aux acini pancréatiques exocrines.

Les **cellules alpha** (20 %) produisent du **glucagon**, les **cellules bêta** (70 %) synthétisent l'**insuline**, les **cellules delta** (environ 10 %) sécrètent de la **gastrine** et de la **somatostatine** et les **cellules F** (environ 2 %) produisent du **polypeptide pancréatique**.

Figure 19-17

exocrine
formant des cordons
(sinusoïdes)

Le **glucagon**, un peptide de 29 acides aminés, est stocké dans des granules libérés par exocytose lorsque la **glycémie diminue.** Le glucagon élève le taux sanguin de glucose en augmentant la **glycogénolyse hépatique**. Le glucagon se fixe sur un récepteur de membrane spécifique, ce qui provoque une synthèse d'AMPc.

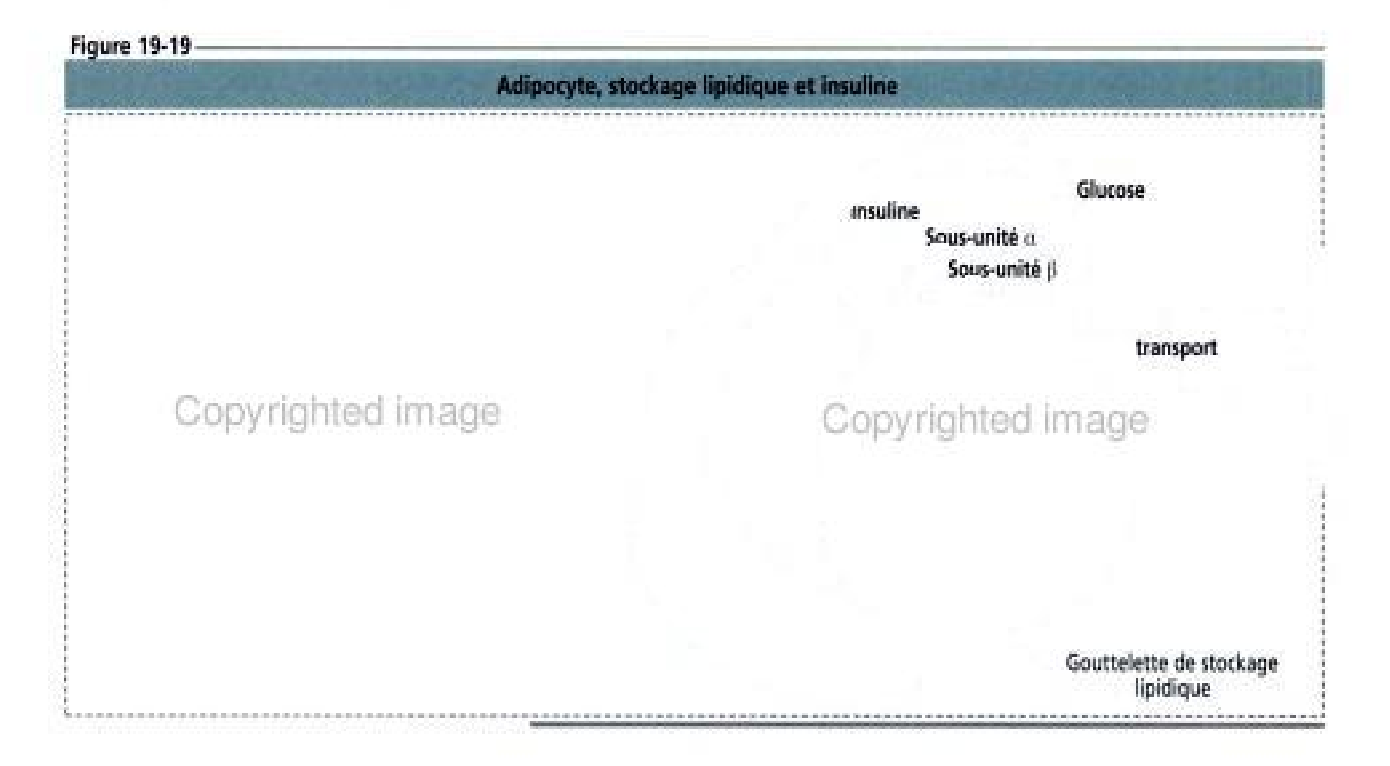
Les **cellules bêta** produisent l'insuline, un polypeptide de 6 kDa constitué de deux chaînes (Figure 19-18) : (1) une **chaîne A** de 21 acides aminés et (2) une **chaîne B** de 30 acides aminés. Les chaînes A et B sont reliées par des ponts disulfure.

L'insuline dérive d'un précurseur à grande chaîne, la **pré-pro-insuline**, codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 11. La pré-pro-insuline est synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux et transformée dans l'appareil de Golgi.

Hidden page

Figure 19-19

Adipocyte, stockage lipidique et insuline



Le volumineux précurseur donne naissance à la **pro-insuline** (9 kDa ; 86 acides aminés) dans laquelle le **peptide C** unit les chaînes A et B. L'élimination du peptide C par des protéases spécifiques provoque (1) la séparation des chaînes A et B et (2) l'organisation d'un cristalloïde constitué d'un hexamère et d'atomes de zinc. Du peptide C entoure ce corps cristallin.

Une augmentation de la glycémie stimule à la fois la libération d'insuline et de peptide C stockés dans les granules sécrétoires. Le glucose est capté par les cellules bêta grâce à une **protéine de transport indépendante de l'insuline de type 2** (***insulin-independant glucose transporter protein-2*, GLUT-2**) et l'insuline stockée est libérée selon un mécanisme Ca^{2+}-dépendant. Si le taux de glucose reste élevé, une nouvelle synthèse d'insuline se produit. La GLUT-2 est également présente dans les hépatocytes.

L'insuline est nécessaire **pour augmenter le transport du glucose dans les cellules** (en particulier les hépatocytes, les cellules musculaires squelettiques et cardiaques, les fibroblastes et les adipocytes). Ceci s'applique dans (1) **le transport transmembranaire du glucose et des acides aminés**, (2) **la formation de glycogène dans les hépatocytes et les cellules musculaires squelettiques et cardiaques** et (3) **la transformation du glucose en triglycérides dans les adipocytes** (Figure 19-19).

L'insuline exerce ses effets en se fixant tout d'abord sur la sous-unité α de son récepteur. Le récepteur de l'insuline est constitué de deux sous-unités, α et β. Le domaine intracellulaire de la **sous-unité β** possède une **activité de tyrosine-kinase** lui permettant de s'auto-phosphoryler et de déclencher de nombreuses réponses intracellulaires. L'une de ces réponses est la translocation de la **protéine de transport du glucose de type 4 (GLUT-4)**, de l'appareil de Golgi vers la membrane plasmique, pour faciliter la captation du glucose. La **GLUT-4, dépendante de l'insuline**, est présente dans les adipocytes et le muscle squelettique et cardiaque.

On remarquera qu'il existe une différence fonctionnelle entre la GLUT-2 et la GLUT-4 : (1) **la GLUT-2 est insulino-indépendante et permet le transport du glucose vers les cellules insulaires bêta et les hépatocytes** ; (2) **la GLUT-4 est insulino-dépendante et permet de capter le glucose à partir du sang.**

Les **cellules alpha** produisent du **glucagon**, un peptide de 29 acides aminés (3,5 kDa) dérivé d'un gros précurseur, le **pré-proglucagon**, codé par un gène situé sur le chromosome 2. En dehors du pancréas, on trouve du glucagon dans le tube digestif (entéroglucagon) et dans le cerveau. Environ 30 à 40 % du glucagon circulant dans le sang provient du pancréas, le reste provenant du tube digestif.

Hidden page

Figure 19-21

Aspects cliniques du diabète de types 1 et 2 : complications tardives

Le **système cardiovasculaire** est une cible privilégiée du diabète. L'**athérosclérose** de l'aorte et des vaisseaux sanguins de gros et de moyen calibre provoque des infarctus myocardiques et cérébraux et une gangrène des extrémités inférieures. L'**artériolosclérose** (épaississement de la paroi des artérioles) est associée à une hypertension

Infarctus et hémorragies cérébraux

Les complications oculaires du diabète peuvent aboutir à une cécité totale. On observe fréquemment des altérations rétiniennes (**rétinopathies**), une opacité du cristallin (**cataracte**) ou un **glaucome** (diminution du drainage de l'humeur aqueuse).

Infarctus du myocarde

Destruction des cellules (îlots de Langerhans)

La **glomérulosclérose**, l'**artériosclérose** et la **pyélonéphrite** sont des maladies rénales fréquentes chez les sujets diabétiques. La lésion rénale la plus sévère est un **épaississement diffus de la lame basale des capillaires glomérulaires avec prolifération des cellules mésangiales**. Cette altération glomérulaire est appelée **nodule de Kimmelstiel-Wilson**.

Vessie (atteinte du système nerveux autonome)

Gangrène provoquée par l'obstruction d'un vaisseau sanguin liée à l'artériosclérose vasculaire

Les différents types cellulaires des îlots de Langerhans peuvent être identifiés par (1) **immunocytochimie**, utilisant des anticorps spécifiques de chaque produit cellulaire ; (2) **microscopie électronique** pour distinguer la taille et la structure des granules sécrétoires ; et (3) étude de la **distribution des cellules dans l'îlot**. Les cellules bêta se localisent au centre (cœur) et sont entourées des autres types cellulaires (manteau).

Application clinique : insuline et diabète sucré

Lorsque la glycémie s'élève chez un sujet normal, la libération immédiate d'insuline assure un retour à la normale dans l'heure qui suit. Chez un sujet diabétique, l'augmentation du taux de glucose dans le sang (**hyperglycémie**) persiste pendant une période prolongée.

L'hyperglycémie peut résulter (Figure 19-20) :

1. D'une **absence d'insuline**, provoquée par une destruction d'origine auto-immune, toxique ou virale des cellules bêta (**diabète de type 1** ou **insulino-dépendant, DID**). L'insulinite, avec infiltration des îlots de Langerhans par des lymphocytes, est caractéristique des premiers stades de DID. Ce diabète, encore appelé **diabète juvénile**, survient dans 90 % des cas avant l'âge de 25 ans (moyenne entre 10 et 14 ans). Il peut toutefois survenir à n'importe quel âge.

2. D'une **insuffisance de sécrétion d'insuline** par rapport au taux de glucose dans le sang et d'une **insulino-résistance des tissus-cibles périphériques** (**diabète de type 2** ou **non-insulino-dépendant, DNID**). L'absence de réponse à l'insuline des cellules-cibles

peut être liée à une diminution du nombre de récepteurs de l'insuline disponibles dans ces cellules et à la défaillance de la signalisation en aval du récepteur (par exemple, au niveau de la translocation de la GLUT-4, de l'appareil de Golgi vers la membrane plasmique, pour faciliter la captation du glucose). Ce dernier type de déficit est le plus fréquent (80 %) et s'observe chez l'adulte.

Les symptômes et les conséquences du diabète de types 1 et 2 sont généralement les mêmes. Une **hyperglycémie**, une **polyurie** (augmentation de la fréquence des mictions et du volume urinaire) et une **polydipsie** (sensation de soif et augmentation de l'ingestion de liquide) en sont les trois symptômes caractéristiques. Les formes cliniques de diabète sucré sont résumées dans la Figure 19-20. Ses complications tardives sont énumérées dans la Figure 19-21.

Hidden page

Objectifs pédagogiques

La partie VI, **Appareil reproducteur**, incluant les appareils génitaux masculin et féminin, comprend quatre chapitres : le Chapitre 20, **Spermatogenèse** ; le Chapitre 21, **Transport et maturation des spermatozoïdes** ; le Chapitre 22, **Développement du follicule ovarien et cycle menstruel** ; et le Chapitre 23, **Fécondation, formation du placenta et lactation**. Ces chapitres sont ciblés sur la production des gamètes (spermatozoïdes et ovocytes), la libération d'un ovocyte au moment de l'ovulation et les étapes conduisant à la fécondation, la formation du placenta et la lactation représentant l'aboutissement d'une fécondation réussie.

Dans le Chapitre 20, **Spermatogenèse** :

1. Vous étudierez l'organisation histologique du **testicule**.
2. Vous apprendrez à reconnaître les différences structurales et fonctionnelles existant entre les **cellules spermatogènes** résultant de trois évènements consécutifs : mitose, méiose et différenciation cellulaire à l'intérieur de l'épithélium séminifère.
3. Vous découvrirez comment des **associations cellulaires** précises s'établissent dans l'épithélium séminifère, et la différence entre cycle et vague spermatogènes.
4. Vous étudierez la **régulation hormonale** de la fonction testiculaire.

Dans le Chapitre 21, **Transport et maturation des spermatozoïdes** :

1. Vous étudierez les caractères histologiques du système canalaire efférent et les processus de **maturation** et de **stockage des spermatozoïdes** dans le canal épididymaire.
2. Vous découvrirez que la **prostate** comprend deux régions distinctes pouvant être à l'origine, pour l'une, d'une hyperplasie prostatique bénigne (HPB ou adénome), et pour l'autre d'un cancer.
3. Vous apprendrez comment les **vésicules séminales** contribuent à la nutrition du sperme et comment se déroule l'éjaculation.

Dans le Chapitre 22, **Développement du follicule ovarien et cycle menstruel** :

1. Vous apprendrez comment un follicule ovarien primordial atteint l'état mature au cours du processus de **folliculogenèse** ou développement folliculaire.
2. Vous découvrirez comment, après l'ovulation, les restes du follicule interagissent avec la thèque interne pour former le **corps jaune**.
3. Vous pourrez associer la folliculogenèse aux phases du **cycle menstruel**.

Dans le Chapitre 23, **Fécondation, formation du placenta et lactation** :

1. Vous étudierez en détail les aspects structuraux et moléculaires de l'interaction entre le spermatozoïde et l'ovule lors de la **fécondation**.
2. Vous découvrirez les évènements qui se succèdent au cours de la **nidation** (ou implantation) et les caractères histologiques des **villosités choriales**, unités fonctionnelles du placenta, qui en résultent.
3. Vous étudierez les composants maternels et fœtaux de la **barrière hémo-placentaire**.
4. Vous apprendrez comment la glande mammaire se développe pour se préparer à la **lactation** et quelles sont les hormones impliquées dans ce mécanisme.

responsable (1) de la production continue, de la [...] emporaire des gamètes haploïdes mâles (spermato- [...] ; (2) de la [...] de la sécrétion des hormones sexuelles masculines

L' [...] reproducteur masculin est constitué (1) des **testicules**, qui produisent les spermatozoïdes et synthétisent et sécrètent les androgènes ; (2) de l'**épididyme**, du **canal déférent**, du **canal éjaculateur** et d'un segment de l'**urètre masculin**, qui forment le système canalaire excréteur responsable du transport des spermatozoïdes vers l'extérieur ; (3) de glandes accessoires, les **vésicules séminales**, la **glande prostatique** et les **glandes bulbo-urétrales** de Cowper, dont les sécrétions constituent la plus grande partie du sperme et nourrissent les spermatozoïdes éjaculés ; et (4) le **pénis**, organe de copulation, formé de tissu érectile.

Le testicule, l'épididyme et la partie initiale du canal déférent sont situés dans le **sac scrotal**, une poche recouverte de peau entourant une cavité bordée d'un mésothélium, la **vaginale**.

Les testicules

Les testicules sont des organes pairs situés dans le scrotum, à l'extérieur de la cavité abdominale. Cette situation leur permet de se maintenir à une température inférieure de 2 à 3°C à la température du corps. Une température de 34 à 35°C est essentielle à une **spermatogenèse normale**.

La face postérieure du testicule mature est en rapport avec l'épididyme. Le testicule et l'épididyme sont tous deux suspendus dans le sac scrotal par le **cordon spermatique** qui contient le **canal déférent**, l'**artère spermatique** et les **plexus veineux** et **lymphatique**.

Le testicule est enveloppé [...] [...] aissit pour former le **médiastin du testicule** ou corp[...] is (Figure 20-1). Des septa fibreux provenant du médiastin du testicule s'étendent à l'intérieur de la masse testiculaire, divisant le tissu en 250 à 300 **lobules**. Chaque lobule contient de un à quatre **tubes** ou **tubules séminifères**.

Chaque tube séminifère mesure environ 150 µm de diamètre et 80 cm de long ; c'est un tube en forme de U dont les deux extrémités s'ouvrent dans le **rete testis**. Le rete testis

Figure 20-1

Testicule, épididyme et canal dé[...]

Lobule

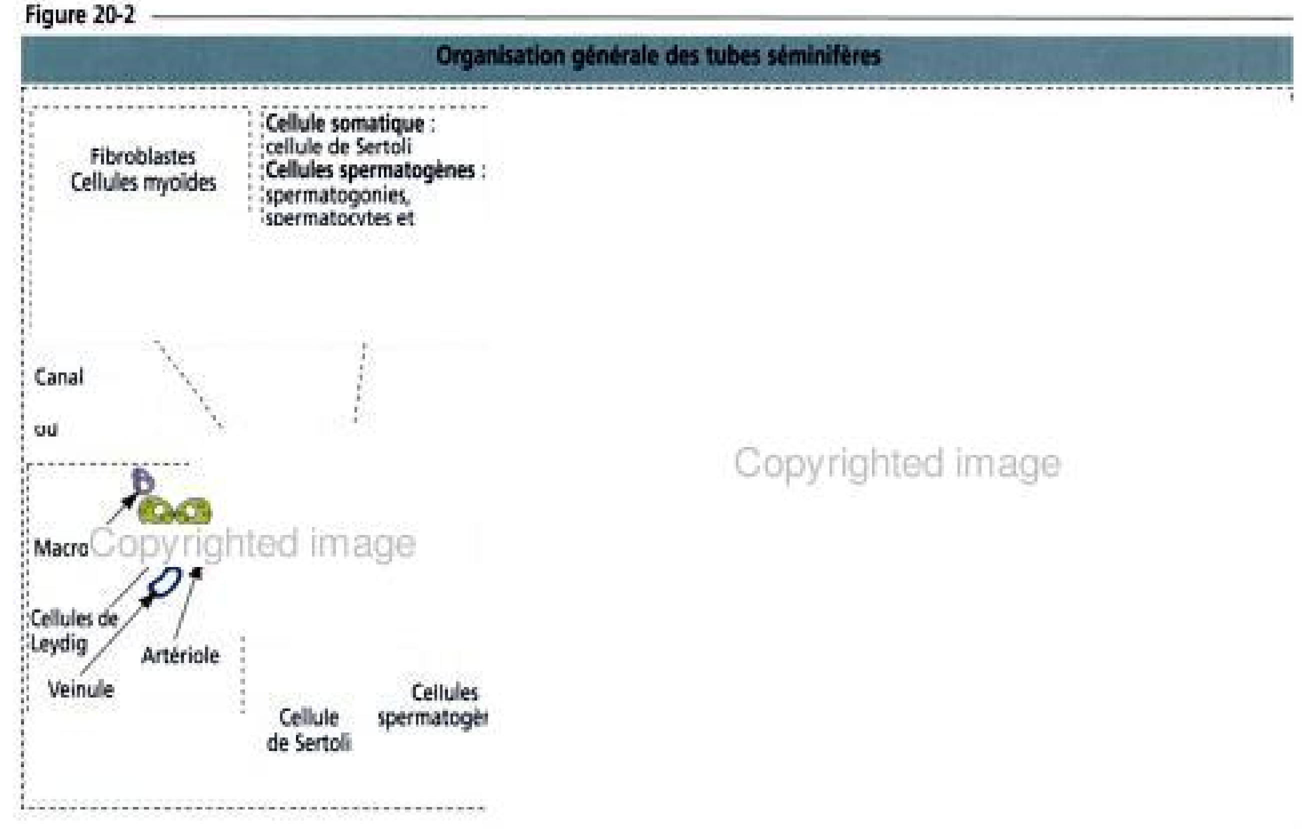
Tube séminifère

Albuginée

Paroi et espace de la vaginale

Tunique vasculaire

Figure 20-2



est un réseau de canaux qui recueillent les produits de l'**épithélium séminifère** (spermatozoïdes testiculaires, protéines sécrétoires et ions).

Le tube séminifère (Figure 20-2) est constitué d'une lumière centrale bordée par un épithélium séminifère spécialisé contenant **deux populations cellulaires distinctes** : (1) les **cellules somatiques de Sertoli** et (2) les **cellules spermatogènes** ou **germinales** (spermatogonies, spermatocytes et spermatides).

L'épithélium séminifère est entouré d'une **membrane basale** et d'une paroi formée de **fibres de collagène**, de **fibroblastes** et de **cellules myoïdes contractiles**. Les cellules myoïdes sont responsables de l'**activité contractile rythmique** qui propulse les **spermatozoïdes non mobiles** vers le rete testis. C'est après leur passage à travers le tractus épididymaire que les spermatozoïdes acquièrent leur mobilité.

L'espace situé entre les tubes séminifères est occupé par des vaisseaux sanguins et des canaux lymphatiques ou sinusoïdes, des macrophages et des amas de **cellules de Leydig** produisant les androgènes (Figure 20-2). La structure histologique générale du testicule est détaillée dans la Figure 20-3.

L'épithélium séminifère

Cellules de Sertoli

Les cellules de Sertoli représentent le type cellulaire prédominant de l'épithélium séminifère jusqu'à la **puberté**. Après la puberté, elles représentent environ 10 % des cellules bordant les tubes séminifères. Chez l'homme âgé, lorsque la population de cellules spermatogènes décroît, les cellules de Sertoli redeviennent le principal composant cellulaire de l'épithélium.

Les cellules de Sertoli sont des cellules cylindriques s'étendant de la lame basale jusqu'à la lumière du tube séminifère (Figure 20-4). Elles jouent un rôle de « **ponts** » entre l'espace intertubulaire et la lumière du tube séminifère.

Les membranes plasmiques apicale et latérales des cellules de Sertoli ont un contour irrégulier car elles forment des cryptes pour héberger les cellules spermatogènes en développement.

Le **noyau** est creusé d'**indentations** et possède un **volumineux nucléole** associé à des **amas d'hétérochromatine**. Le cytoplasme contient du réticulum endoplasmique lisse et rugueux, des mitochondries, des lysosomes, des gouttelettes lipidiques, un appareil de Golgi bien développé et un riche cytosquelette (vimentine, actine, microtubules).

Au niveau de leur domaine **basolatéral**, les cellules de Sertoli établissent des **jonctions serrées** avec les cellules de Sertoli voisines.

Les jonctions serrées basolatérales : (1) subdivisent l'épithélium séminifère en un **compartiment basal** et un **compartiment adluminal** (Figure 20-5) et (2) sont les constituants déterminants de la **barrière sang-testicule** qui protège les spermatocytes et les spermatides en développement des réactions auto-immunes.

Les **fonctions** des cellules de Sertoli sont : (1) de soutenir, protéger et nourrir les cellules spermatogènes en développement ; (2) d'éliminer par **phagocytose** les parties cellulaires en excès, appelées **corps résiduels**, écartées par les spermatides à la fin de la **spermiogenèse** ; (3) de faciliter la libération des spermatides matures dans la lumière du tube séminifère par une contraction actine-dépendante appelée **spermiation** ; et (4) de sécréter un fluide riche en protéines et en ions dans la lumière du tube.

Les cellules de Sertoli répondent à la stimulation de l'**hormone folliculo-stimulante (FSH)**. La FSH régule la synthèse et la sécrétion de la **protéine de liaison aux androgènes** (ABP).

L'ABP est une protéine sécrétoire ayant une grande affinité de liaison pour deux androgènes, la **testostérone** et la **dihydrotestostérone**. Le complexe androgène-ABP, dont le rôle reste inconnu pour le moment, est transporté dans le segment proximal de l'épididyme (voir Figure 20-15).

Il faut souligner que bien que l'ABP et le récepteur des androgènes aient une affinité de liaison pour ces derniers, ce sont des protéines distinctes. L'ABP est une protéine sécrétoire tandis que le récepteur des androgènes est une protéine cytoplasmique et nucléaire.

Les cellules de Sertoli sécrètent les sous-unités de l'**inhibine** et de l'**activine** (sous-unités α et β). L'inhibine (un **hétérodimère** αβ) exerce un **rétro-contrôle négatif** sur la libération de gonadolibérine (GnRH) et de FSH par l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure. L'activine (un **homodimère** αα ou ββ) exerce un **rétro-contrôle positif** sur la libération de FSH (voir Chapitre 18, Système neuro-endocrinien).

Les cellules de Sertoli deviennent des cellules post-mitotiques **après la puberté**. On n'observe plus de division mitotique dans le testicule adulte.

Spermatogonies

Les spermatogonies sont des cellules spermatogènes diploïdes **directement en contact avec la lame basale du compartiment basal** (voir Figures 20-4, 20-5 et 20-6). Elles sont situées sous les jonctions serrées établies entre les cellules de Sertoli et de ce fait à l'extérieur de la barrière sang-testicule.



Figure 20-5

Identification des cellules épithéliales du tube séminifère selon leur localisation et leurs caractéristiques nucléaires

Figure 20-6

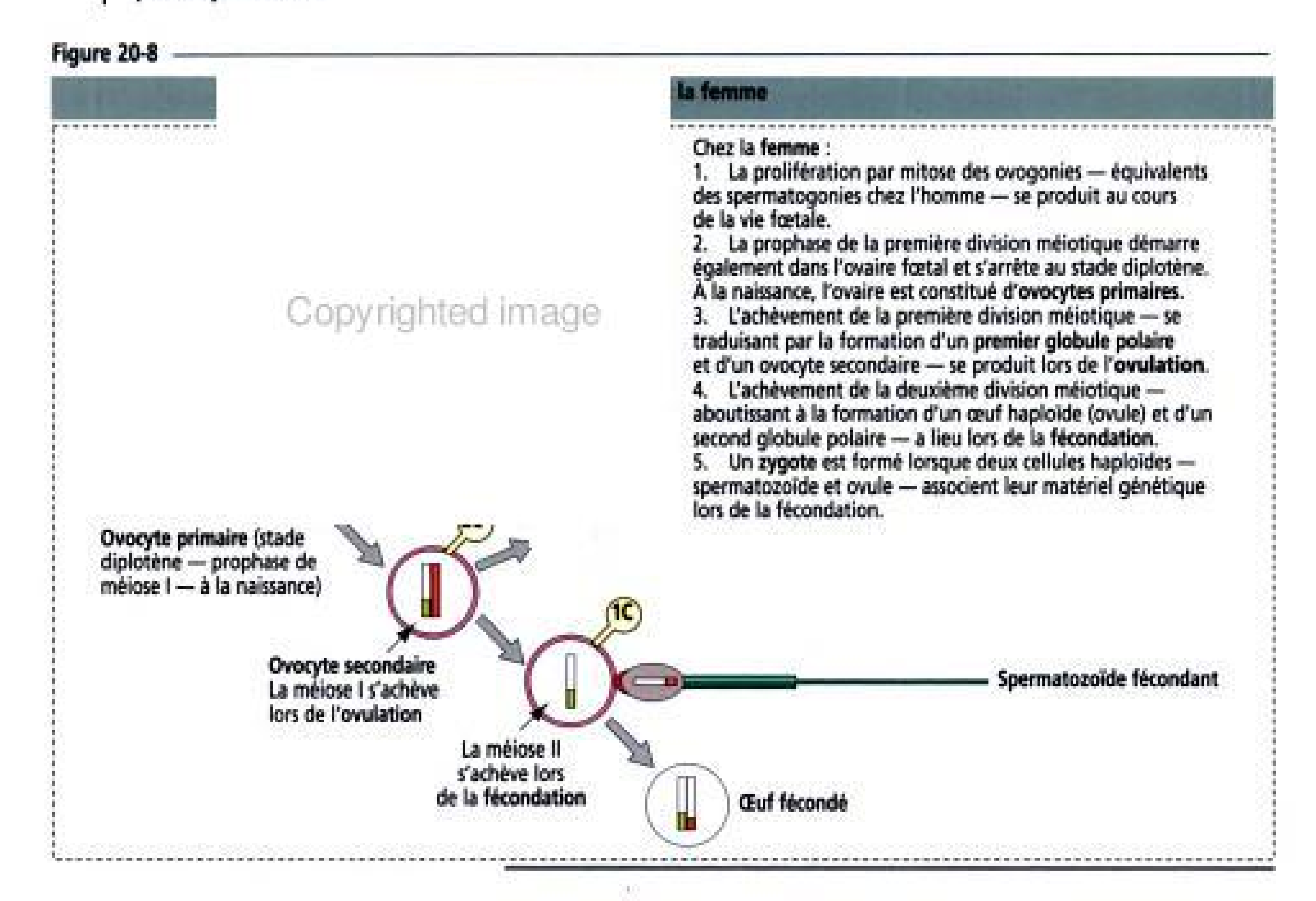
Chez l'homme, l'organisation de l'épithélium séminifère est proche de celle que l'on observe chez d'autres mammifères. Les cellules de Sertoli sont de forme cylindrique, avec un cytoplasme qui s'étend vers le bas jusqu'à la lame basale de l'épithélium et des expansions cytoplasmiques enveloppant les cellules spermatogènes adjacentes. On observe un noyau de forme irrégulière — avec un nucléole proéminent et des amas d'hétérochromatine associés — dans la partie basale de la cellule. On observe également des gouttelettes lipidiques.

Comme dans les autres espèces, les spermatogonies sont en contact avec la lame basale et les spermatocytes sont situés juste au-dessus de la barrière sang-testicule matérialisée par les jonctions serrées établies entre les cellules de Sertoli.
La paroi tubulaire est épaisse. Elle est constituée de trois à cinq couches de cellules myoïdes et de fibres de collagène et élastiques adjacentes.

Les spermatogonies dérivent d'une **cellule souche spermatogoniale** et subissent des cycles de division mitotique successifs démarrant à la **puberté**.

Hidden page

Figure 20-8



À la fin de la première division méiotique, le contenu en 4C d'ADN du spermatocyte primaire est réduit à 2C dans le spermatocyte secondaire. À la fin de la seconde division méiotique, le contenu en 2C d'ADN est réduit à 1C. Les spermatides qui en résultent sont haploïdes et entrent dans un processus complexe de différenciation appelé **spermiogenèse**.

Du fait que la première division méiotique est un long processus (jours) alors que la seconde est très courte (minutes), les spermatocytes primaires sont les cellules les plus abondantes de l'épithélium séminifère. En comparaison, la Figure 20-8 illustre le processus méiotique du gamète femelle qui s'achève dans l'ovaire avec le développement embryonnaire en cas de fécondation (voir Chapitre 22, Fécondation, formation du placenta et lactation).

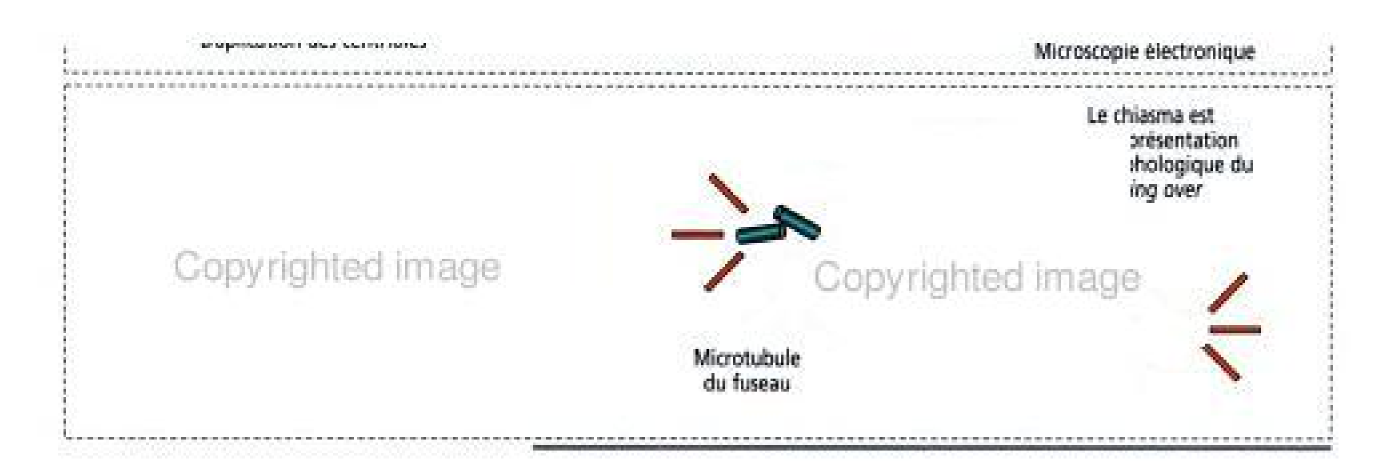
Méiose

Les cellules-filles résultant de la dernière division mitotique de la spermatogonie de type B synthétisent de l'ADN (phase S), passent en phase G2 et démarrent la première division méiotique avec un contenu en ADN de 4C. Cette première division méiotique se caractérise par une **longue prophase** d'environ 10 jours.

Les différents **stades de la prophase** de la **première division méiotique** sont les stades **leptotène** (filaments), **zygotène** (appariement), **pachytène** (épaississement), **diplotène** (duplication) et **diakinèse (séparation)** (Figures 20-9 et 20-10).

Ces stades se caractérisent par quatre évènements majeurs : (1) la formation d'un **complexe synaptonémal** au cours des stades zygotène-pachytène qui facilite l'appariement ou **synapsis** des chromosomes homologues (autosomes et chromosomes sexuels X et Y) ; (2) l'appariement des chromosomes homologues (**synapsis**) ; (3) le ***crossing-over*** (échange d'information génétique entre **chromatides « non-sœurs »** de chromosomes homologues) ; (4) **la désunion** ou **séparation** des paires de chromosomes homologues.

Après cette longue prophase, les **paires de chromatides-sœurs** subissent une métaphase, une anaphase et une télophase puis se répartissent dans les cellules-filles — les **spermatocytes secondaires.**



La **méiose a trois conséquences** principales : (1) le spermatozoïde et l'ovocyte ne contiennent chacun qu'un représentant de chaque paire homologue de chromosomes. (2) Les chromosomes maternel et paternel sont assortis au hasard. (3) Le *crossing over* augmente le brassage de l'information génétique.

Spermatides

Les spermatides haploïdes sont situées dans le **compartiment adluminal**, à proximité de la lumière du tube séminifère. Les spermatides sont incluses dans les **cryptes** cytoplasmiques des cellules de Sertoli.

Les spermatides sont engagées dans un processus cellulaire hautement différencié appelé **spermiogenèse. La spermiogenèse est la dernière phase de la spermatogenèse.**: La spermiogenèse est caractérisée par trois évènements majeurs (Figures 20-11 et 20-12) :

1. Le **développement du flagelle**. Le flagelle se développe à partir du centriole distal. Il est constitué d'un **axonème** (9 + 2 doublets de microtubules disposés concentriquement) entourés de **fibres denses externes** contenant de la kératine, et d'une **gaine fibreuse**. Des **mitochondries** forment une gaine hélicoïdale autour du segment proximal de la queue (appelé **pièce intermédiaire**).

2. Le **développement de l'acrosome**. Il correspond à la synthèse progressive et au stockage d'enzymes hydrolytiques nécessaires à la fécondation dans le **sac acrosomial**. Le développement de l'acrosome comprend quatre phases séquentielles : la **phase golgienne**, la **phase de formation de la cape**, la **phase acrosomiale** et la **phase de maturation**.

3. La **condensation nucléaire**. La condensation nucléaire survient lorsque les histones somatiques (H1, H2A, H2B et H4) sont remplacées par des **protamines** riches en arginine et en lysine.

Les **spermatides matur**
ont un noyau allongé
associé à un **acrosome**
PAS-positif également
allongé

Au cours de la formatic
la cape, les spermatide
précoces ont un noyau
à allongé associé à une
acrosomiale PAS-positi

Les spermatogonies et l
région nucléaire des cel
de Sertoli bordent la pa
tube séminifère

pe acrosomiale PAS-positive

yau de la spermatide

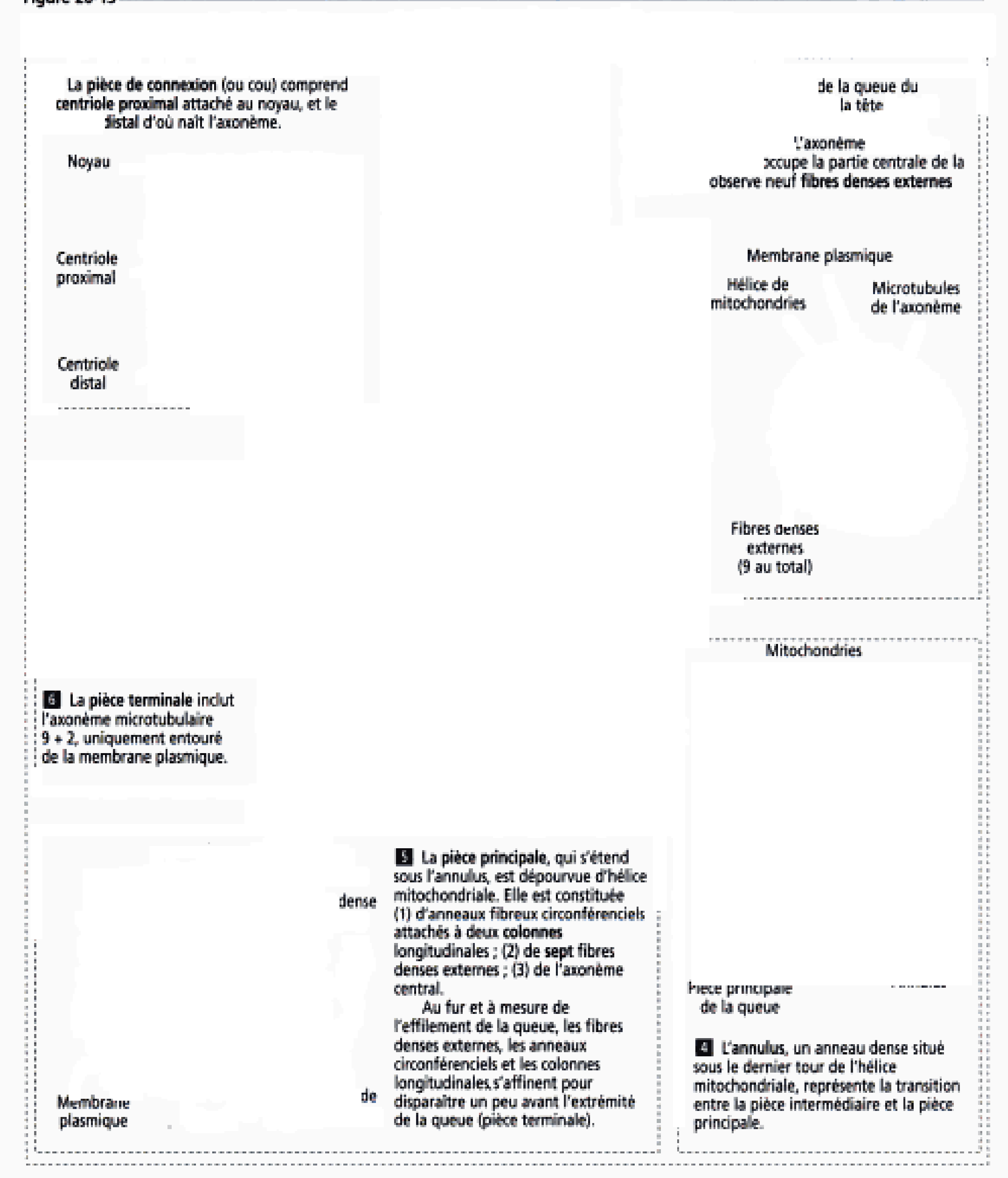
permatocytes primaires

Réaction PAS-positive des
composants de la
membrane basale de la
paroi du tube séminifère

Hidden page

constitué d'un axonème central (9 + 2 microtubules) entouré de **fibres denses externes** contenant de la kératine. Le **noyau** s'allonge et se condense, et la **manchette** migre en direction caudale. Le processus de maturation est achevé lorsque le noyau a acquis sa forme allongée et condensée définitive, que la manchette s'est désintégrée et que les fibres denses externes se sont complètement organisées. La **queue** est constituée de deux segments principaux : (1) la **pièce intermédiaire**, dans laquelle on trouve des mitochon-

Figure 20-13



dries et (2) la **pièce principale** au niveau de laquelle la queue est entourée d'une gaine fibreuse.

Un **annulus** marque la transition entre la pièce intermédiaire et la pièce principale de la queue du spermatozoïde (Figure 20-13). Le **corps résiduel**, un excès de cytoplasme de la spermatide mature, est phagocyté par les cellules de Sertoli à la fin de la spermiogenèse, lorsque la **spermiation** (libération de spermatides matures dans la lumière du tube séminifère) survient. La **condensation nucléaire**, correspondant au remplacement des **histones somatiques** par des **protamines** riches en arginine et en lysine, définit l'étape finale de la spermiogenèse. Ce remplacement stabilise et protège l'ADN génomique du spermatozoïde.

Structure du spermatozoïde

Le spermatozoïde mature comprend deux parties (voir Figure 20-13) : la **tête** et la **queue**, reliées entre elles par une **pièce de connexion** (cou).

La queue est subdivisée en trois segments : la **pièce intermédiaire**, la **pièce principale** et la **pièce terminale**. Une membrane plasmique entoure les régions de la tête et de la queue du spermatozoïde.

La **tête** est formée du **noyau** recouvert par l'**acrosome**. Le noyau est allongé et aplati. L'acrosome recouvre la moitié antérieure du noyau et contient les **enzymes hydrolytiques** (protéases, phosphatase acide, hyaluronidase et neuraminidase, entre autres) que l'on trouve habituellement dans les lysosomes. On considère généralement l'acrosome comme un type spécial de lysosome.

Les enzymes acrosomiales sont libérées lors de la **fécondation** (voir Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation) pour faciliter la pénétration du spermatozoïde dans la **corona radiata** et la **zone pellucide** entourant l'ovule (voir Chapitre 22, Développement du follicule et cycle menstruel).

La **pièce de connexion** est un segment étroit contenant une **paire de centrioles**. Le **centriole distal** donne naissance à l'**axonème**, le constituant central de la queue du spermatozoïde.

La **pièce intermédiaire** de la queue est constituée d'une gaine de mitochondries à disposition hélicoïdale, de l'**axonème** microtubulaire de type 9 + 2 et de **neuf colonnes longitudinales**, appelées **fibres denses externes**, qui s'étendent sur presque toute la longueur de la queue, à partir de la pièce de connexion correspondant au cou du spermatozoïde. La limite inférieure de la pièce intermédiaire correspond à la terminaison de l'hélice mitochondriale au niveau de l'**annulus**.

La **pièce principale** est le plus long segment de la queue. Elle est formée de l'axonème central entouré de **sept fibres denses externes** (et non neuf, comme dans la pièce intermédiaire) et d'une **gaine fibreuse**.

La gaine fibreuse est constituée d'**anneaux circonférenciels** qui s'étendent à partir des **colonnes longitudinales** équidistantes. Les fibres denses externes et la gaine fibreuse contiennent toutes des **kératines**, protéines formant une armature rigide lors du glissement des microtubules et des courbures de la queue qui se produisent au cours du **déplacement vers l'avant des spermatozoïdes**.

La **pièce terminale** est un segment très court de la queue dans lequel on ne trouve que l'axonème du fait de l'interruption, en amont, des fibres denses externes et de la gaine fibreuse.

Application clinique : conditions pathologiques affectant la spermatogenèse

Température

Une température de 35°C est capitale pour la spermatogenèse. Cette température est atteinte dans le scrotum grâce au **plexus veineux pampiniforme** entourant l'artère spermatique qui fonctionne comme un **échangeur de chaleur à contre-courant** pour dissiper la chaleur. Lorsque la température est inférieure à 35°C, la contraction du **muscle crémastérien** dans le cordon spermatique et du **muscle dartos** dans le sac scrotal rapproche le testicule de la paroi abdominale pour augmenter sa température.

Cryptorchidie

Dans la cryptorchidie (**testicule ectopique**), le testicule a du mal à atteindre le sac scrotal au cours du développement et reste dans la cavité abdominale ou le canal inguinal.

Dans ces conditions, la température corporelle normale (37 à 38°C) inhibe la spermatogenèse et on peut observer une stérilité si les deux testicules sont concernés.

La descente du testicule s'effectue en deux phases : (1) une **descente transabdominale**, vraisemblablement contrôlée par une **substance inhibitrice mullerienne** (MIS) ou **hormone anti-mullerienne**(**AMH**) produite par les cellules de Sertoli fœtales et (2) une **descente inguino-scrotale**, probablement régulée par une **sécrétion d'androgènes** induite par le **peptide lié au gène de la calcitonine** transporté par le nerf génitofémoral. Des travaux récents ont montré que des mutations de deux gènes, ***insulin-like factor*** 3 et ***Hoxa-10***, étaient associées à la cryptorchidie bilatérale.

Les anomalies de la descente transabdominale sont rares. Chez la plupart des enfants, le testicule non descendu est palpé dans le canal inguinal. Les testicules situés dans le canal inguinal sont sujets aux traumatismes et à la compression par les ligaments et les os locaux.

La cryptorchidie non traitée augmente fortement le risque de **tumeurs testiculaires**. La cryptorchidie est un phénomène asymptomatique diagnostiqué par l'examen clinique du sac scrotal après la naissance et avant la puberté. Un traitement hormonal (administration de **gonadotropine chorionique**) peut provoquer la descente du testicule. En cas d'échec, la **chirurgie** est l'étape suivante et consiste à attacher le testicule à la paroi du sac scrotal (**orchidopexie**).

Chimiothérapie anticancéreuse

Les jeunes sujets masculins subissant un traitement antitumoral peuvent devenir transitoirement aspermatogènes du fait de l'atteinte des mitoses des spermatogonies et des méioses des spermatocytes. Toutefois, les **cellules souches** quiescentes — non impliquées dans la synthèse de l'ADN ni dans la division cellulaire — peuvent repeupler l'épithélium séminifère une fois la chimiothérapie interrompue.

Oreillons

Les oreillons correspondent à une infection virale systémique au cours de laquelle on observe, dans 20 à 30 % des cas, une **orchite aiguë** (inflammation brutale du testicule) chez les hommes pubères. En général, on n'observe pas d'altérations de la fonction spermatogène après une orchite ourlienne.

Torsion du cordon spermatique

Une torsion du cordon spermatique peut interrompre la vascularisation artérielle sanguine et le drainage veineux du testicule. Cette situation s'observe habituellement après un traumatisme physique ou en cas d'anomalie de la mobilité du testicule à l'intérieur de la vaginale. Si la torsion n'est pas traitée immédiatement, on observe un infarctus hémorragique et une nécrose de l'ensemble du testicule.

Varicocèle

Cette condition est due à une dilatation anormale des veines du cordon spermatique. L'une de ses conséquences est la diminution de la production de spermatozoïdes (**oligospermie**). Il faut se rappeler que les veines du cordon spermatique jouent un rôle important dans le maintien de la température testiculaire à 35°C grâce à un mécanisme d'échange à contre-courant avec l'artère spermatique.

Cellules de Leydig

Des amas de cellules de Leydig sont présents dans l'espace intertubulaire, à proximité des vaisseaux sanguins et des canaux lymphatiques ou sinusoïdes (Figure 20-14). Comme la plupart des cellules produisant des stéroïdes, les cellules de Leydig contiennent des **gouttelettes lipidiques**, des **mitochondries à crêtes tubulaires caractéristiques** et un **réticulum endoplasmique lisse** bien développé.

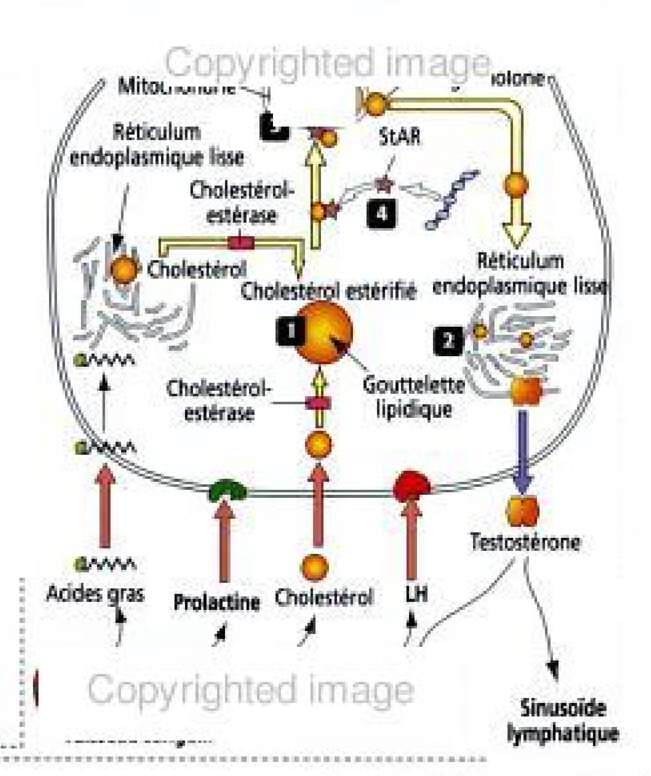
Après la puberté et à la suite de la stimulation par l'**hormone lutéinisante** selon un mécanisme médié par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), les cellules de Leydig produisent de la **testostérone** qui peut être convertie en **dihydrotestostérone** par l'enzyme **5α-réductase**. Environ 95 % de la testostérone plasmatique (liée à la **globuline de liaison aux hormones sexuelles, SHBG**, et à d'autres protéines) est synthétisée par les cellules de Leydig ; la testostérone restante est produite par le cortex surrénalien.

Figure 20-14

Cellule de Leydig : cellule testiculaire productrice d'androgènes

Acrosome coloré
par le PAS

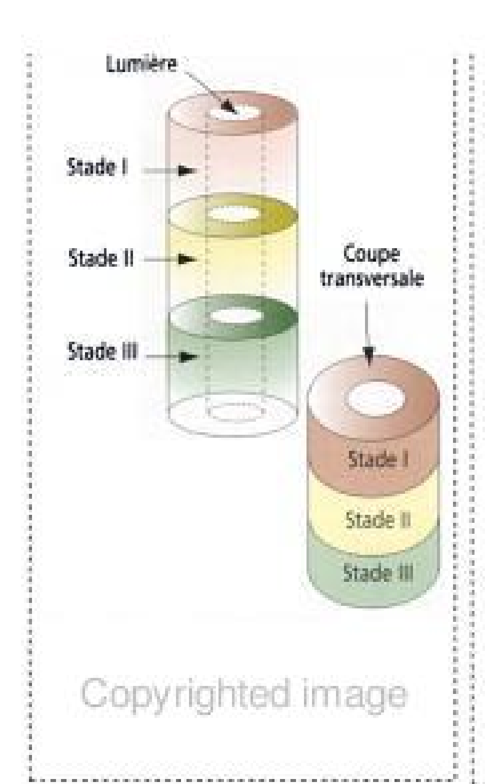
coloration au PAS
Artériole
séminifère

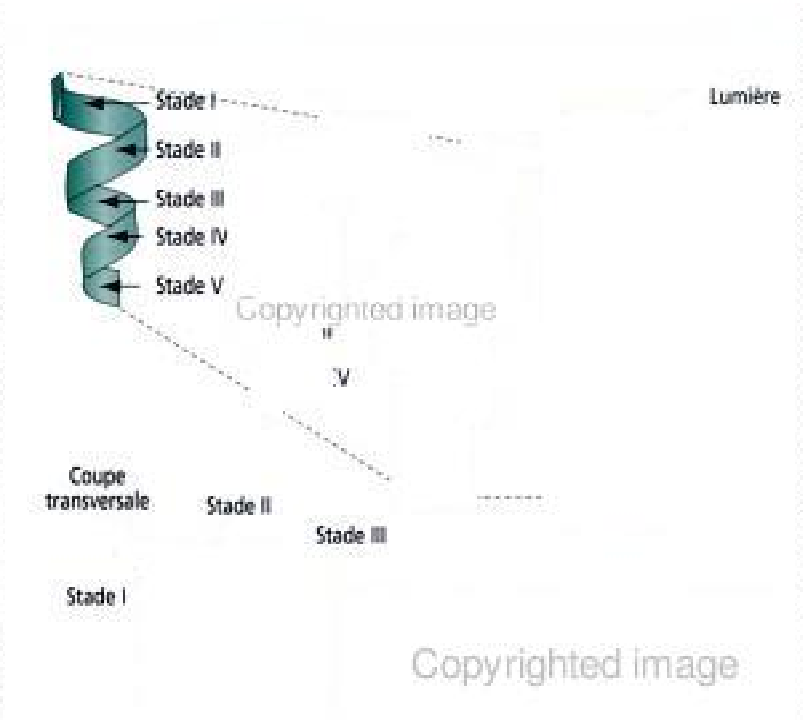


4 La protéine **StAR (protéine régulatrice de la stéroïdogenèse)** régule la synthèse des stéroïdes en **transportant le cholestérol à travers la membrane mitochondriale externe.** On a détecté une mutation du gène codant pour la StAR chez les sujets ayant un déficit de synthèse de stéroïdes surrénaliens et gonadiques **(hyperplasie surrénalienne congénitale lipoïde).**

Hidden page

Figure 20-16





Au cours de la synthèse de testostérone, le **cholestérol** plasmatique pénètre dans la cellule, est estérifié par l'acétyl coenzyme A (CoA) et stocké dans le cytoplasme sous forme de gouttelettes lipidiques. Les acides gras sont transformés en cholestérol dans le réticulum endoplasmique lisse. Le cholestérol est transporté de la gouttelette lipidique aux mitochondries par la **protéine régulatrice de la stéroïdogenèse** (***Steroid acute regulatory protein*, StAR**) et de la pregnénolone est produite. Dans le réticulum endoplasmique lisse, des enzymes convertissent la pregnénolone en progestérone puis en testostérone. Les cellules de Leydig produisent également deux autres androgènes moins actifs, la **déhydroépiandrostérone** (DHEA) et l'**androstènedione**.

Contrôle hormonal de l'appareil reproducteur masculin

La FSH et la LH régulent respectivement la fonction des cellules de Sertoli et de Leydig (voir Figure 20-15). **La FSH stimule la production d'inhibine et d'activine par les cellules de Sertoli.** L'inhibine exerce un **rétro-contrôle négatif** sur la libération hypothalamique et hypophysaire de FSH. L'activine exerce l'effet opposé.

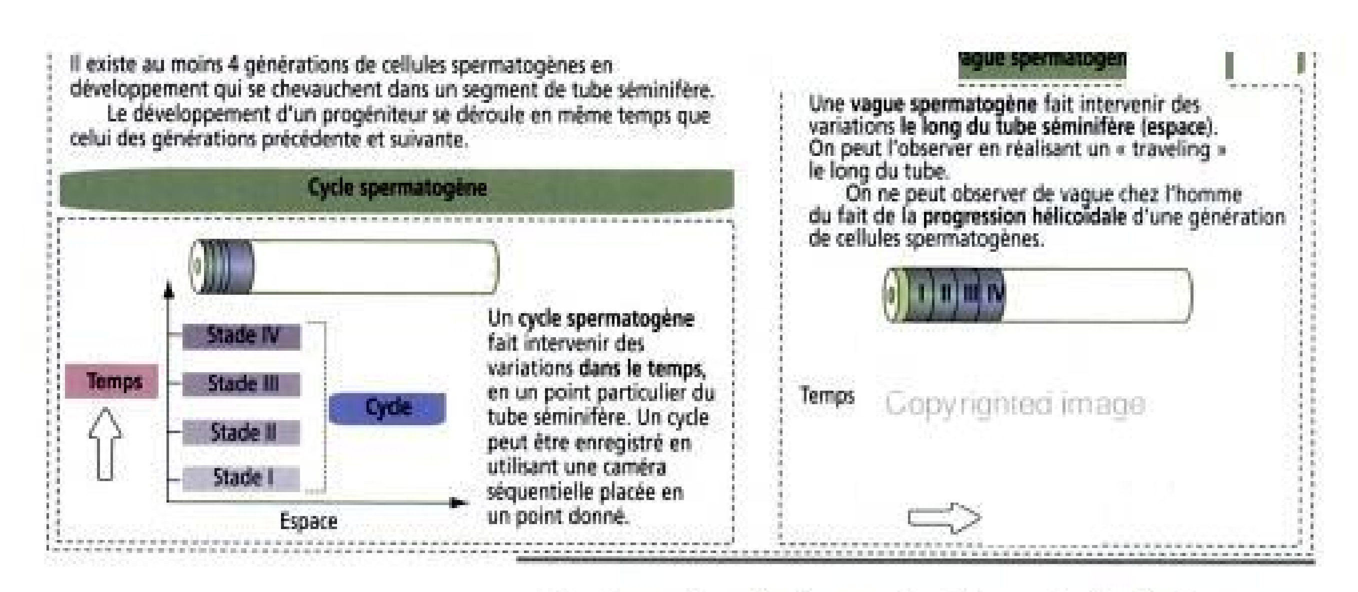
La FSH et la LH sont les régulateurs d'amont du processus spermatogène, comme le prouve l'arrêt de la spermatogenèse après l'ablation expérimentale de l'hypophyse (**hypophysectomie**).

La synthèse et la sécrétion de **protéine de liaison aux androgènes** par les cellules de Sertoli est stimulée par la FSH. L'ABP se lie aux androgènes (testostérone ou dihydrotestostérone) et le complexe ABP-androgène maintient une concentration d'androgène élevée à proximité des cellules spermatogènes en développement. De plus, le complexe est transporté dans l'épididyme où il assure également une forte concentration androgénique.

Les cellules de Sertoli du testicule adulte produisent trois protéines sécrétoires majeures : (1) l'**inhibine**, (2) l'**activine** et (3) la **protéine de liaison aux androgènes**. Les **cellules de Sertoli fœtales** synthétisent et sécrètent l'**hormone anti-mullerienne**.

Comme nous l'avons vu précédemment, la LH stimule la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig. La testostérone et la dihydrotestostérone, cette dernière étant un métabolite de la testostérone après réduction par la **5α-réductase**, se fixent toutes deux sur le même **récepteur d'androgènes**.

Figure 20-17



Le **récepteur des androgènes** appartient à la **superfamille de récepteurs aux stéroïdes, aux hormones thyroïdiennes et aux rétinoïdes**, et possède donc trois domaines : (1) un **domaine de liaison à l'ADN** qui reconnait l'**élément de réponse à l'androgène**, (2) un **domaine de liaison à des facteurs de transcription** et (3) un **domaine de liaison aux androgènes**.

Rappelez-vous qu'un récepteur d'androgènes défectueux — codé par un gène situé sur le chromosome X — est à l'origine du **syndrome d'insensibilité aux androgènes** (AIS, encore appelé **testicule féminisant**). L'importance des symptômes observés chez les sujets atteints de ce déficit varie en fonction de l'incapacité partielle ou totale du récepteur à fixer les androgènes.

La testostérone exerce un **rétro-contrôle négatif** sur la libération de LH. Un excès de testostérone dans le sang circulant empêche la libération de LH par l'hypophyse antérieure. La testostérone stimule la fonction des **vésicules séminales** tandis que la dihydrotestostérone agit sur la **prostate**.

Cycle spermatogène

Lorsque l'on examine l'épithélium séminifère au microscope optique, on remarque que les cellules spermatogènes ne sont pas distribuées au hasard mais qu'elles s'organisent en **associations cellulaires** bien définies (Figures 20-16 et 20-17).

Par exemple, dans une région particulière de cet épithélium, des spermatides achevant leur différenciation ne s'observent qu'en association spécifique avec des spermatides précoces, des spermatocytes et des spermatogonies à leur stade de développement respectif. Ces associations cellulaires (désignées par des chiffres romains) se succèdent à un niveau donné du tube séminifère et cette séquence se répète de façon cyclique.

Comment ce regroupement de cellules spermatogènes se réalise-t-il ? Chaque groupe cellulaire défini représente un stade du processus cyclique de spermatogenèse. **Ces séries de stades successifs apparaissant entre deux aspects de la même association cellulaire, dans une région donnée du tube séminifère, se définissent comme le cycle du tube séminifère.** Le nombre de tels stades dans un cycle est constant pour n'importe quelle espèce donnée (14 stades chez le rat, **6 stades chez l'homme**, 12 chez le singe).

Supposons que nous puissions examiner en permanence une portion de tube séminifère chez le rat vivant. Nous observerions que **l'ensemble des 14 stades (équivalent à un cycle) surviendrait selon une vague progressive régulière, sur toute la longueur du tube séminifère.** Les séries de cycles, comportant chacun 14 stades consécutifs, se répètent à l'infini.

Examinons la Figure 20-17. Nous constatons qu'au moins quatre générations de cellules spermatogènes coexistent dans un segment donné de l'épithélium séminifère. Le développement de n'importe quelle génération isolée s'effectue en même temps que le développement des générations précédente et suivante.

Dans le testicule humain, les générations de cellules spermatogènes sont organisées de façon hélicoïdale. Sur une coupe transversale de tube séminifère, on observera, par conséquent, trois ou quatre associations cellulaires et non une seule comme chez le rat (voir Figure 20-15). Chez l'homme, la durée d'un cycle est de 16 jours. Il faut quatre cycles (64 jours) pour qu'une spermatogonie se transforme en spermatozoïde.

Hidden page

membranaire cellulaire correspondant, le *stem cell factor*. Le récepteur *c-kit* et le *stem cell factor* sont tous deux produits par les cellules germinales primordiales au cours de leur migration.

L'absence de récepteur *c-kit* ou de *stem cell factor* provoque un déficit en cellules germinales primordiales dans les gonades. L'hématopoïèse et le développement des mélanocytes et des mastocytes dépendent également du récepteur *c-kit* et de son ligand.

Dans la paroi postérieure du tronc, environ 2500 à 5000 cellules germinales primordiales, logées dans le mésenchyme au niveau de la 10e vertèbre dorsale, induisent les cellules du mésonéphros et de l'épithélium cœlomique de revêtement à proliférer pour donner naissance à deux **crêtes génitales**. Des cordons d'épithélium cœlomique colonisent le mésenchyme des crêtes génitales pour former le **cortex externe** et la **médullaire interne** de la gonade indifférenciée.

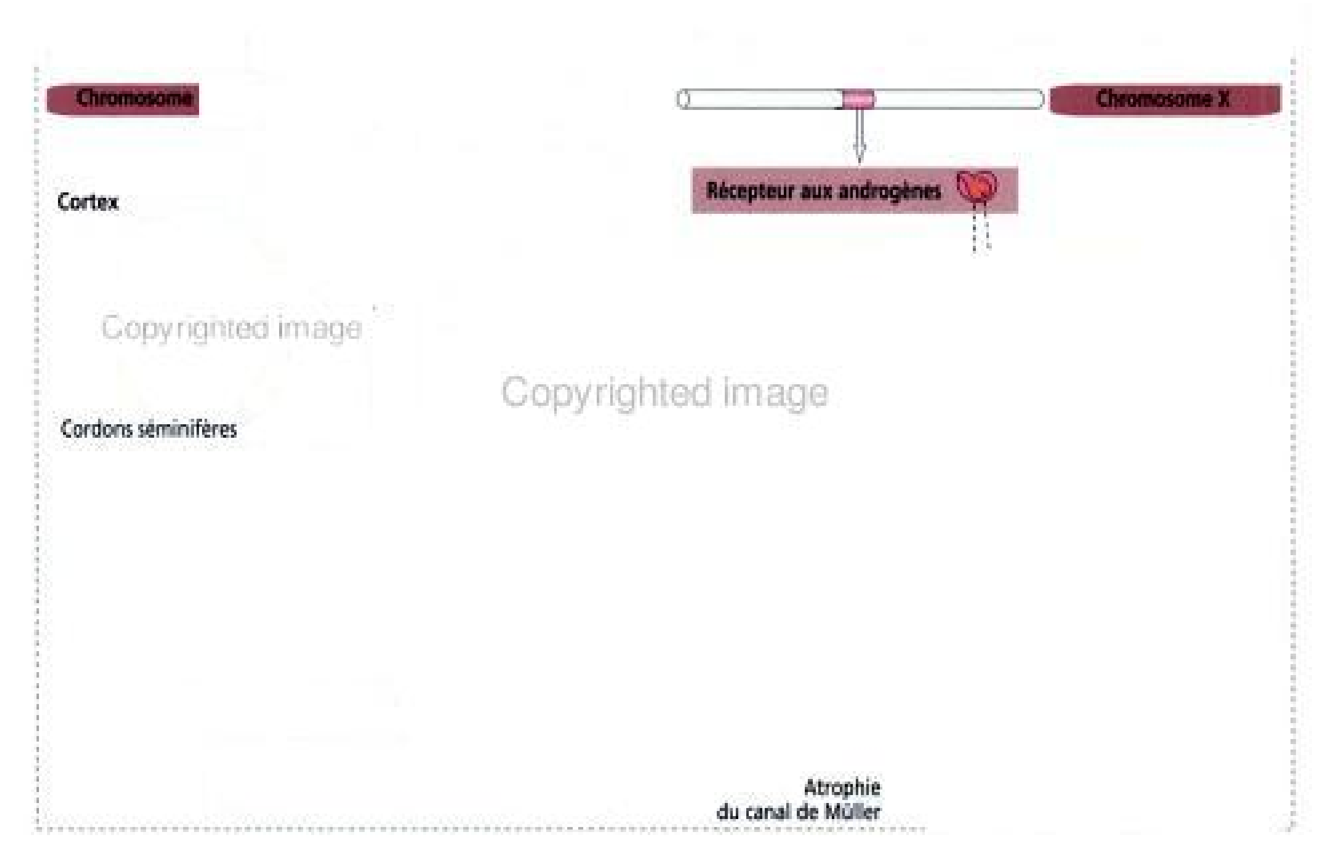
Le facteur de détermination testiculaire contrôle le développement du testicule

Jusqu'à la septième semaine du développement fœtal, il existe un seul type de gonade commun aux deux sexes. C'est le stade « **indifférencié** » du développement gonadique. À partir de ce stade, **chez la femelle, le cortex se transforme en ovaire et la médullaire régresse. Chez le mâle, le cortex régresse et la médullaire se transforme en testicule.** Le développement du testicule est contrôlé par un produit génique, appelé **facteur de détermination testiculaire** (TDF), codé par un gène de la **région de la détermination sexuelle du chromosome Y** (SRY).

Développement des organes génitaux internes masculins et féminins : rôle de l'hormone anti-müllérienne et de la testostérone

Le testicule fœtal est formé des **cordons séminifères** reliés au rete testis par les tubes droits. Les cordons sont constitués de **cellules de Sertoli**, dérivant de l'épithélium

Figure 21-2



cœlomique, et de **spermatogonies**, dérivées des cellules germinales primordiales. Les cordons séminifères sont séparés par des **cellules de Leydig**, provenant du mésenchyme mésonéphrotique. Les cellules de Sertoli fœtales sécrètent l'**hormone anti-mullérienne** (AMH) qui empêche les canaux de Müller de se transformer en tractus utéro-vaginal primitif (Figure 21-2). En l'absence d'AMH, les canaux de Müller persistent et donnent naissance aux organes génitaux internes féminins.

Après 8 semaines de gestation, les cellules de Leydig fœtales produisent de la testostérone, sous le contrôle de la gonadotropine chorionique humaine (hCG) placentaire, puisque l'hypophyse fœtale ne sécrète pas d'hormone lutéinisante (LH).

L'extrémité céphalique du canal de Wolff forme l'épididyme, le canal déférent et le canal éjaculateur. Un diverticule du canal déférent forme la vésicule séminale. La prostate a une double origine : l'épithélium glandulaire se développe à partir de deux excroissances de l'endoderme de l'urètre prostatique ; le tissu de soutien et le muscle lisse de la glande dérivent du mésoderme environnant.

En l'absence d'androgènes, le canal de Wolff régresse et la prostate ne se développe pas. Si des taux élevés d'androgènes sont présents chez le fœtus femelle, les canaux de Wolff et de Müller peuvent persister de façon concomitante.

Migration du testicule

Le **gubernaculum** se développe au pôle inférieur du testicule, traverse obliquement la paroi abdominale et s'attache au bourrelet scrotal. À la 28e semaine, le testicule s'enfonce profondément dans l'anneau inguinal. Le gubernaculum grossit et le testicule descend dans le scrotum. Pour plus de détails, voir le paragraphe consacré à la cryptorchidie (testicule ectopique) dans le Chapitre 20. Spermatogenèse.

Application clinique : anomalies génétiques de l'appareil reproducteur masculin

Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter s'observe chez les individus masculins possédant un **chromosome X excédentaire** (de caryotype : 47, XXY). Les sujets atteints de ce syndrome : (1) ont un phénotype masculin (présence d'un chromosome Y) ; (2) ont des testicules de petite taille contenant de rares cellules spermatogènes ; (3) ont une concentration élevée d'hormone folliculo-stimulante (FSH) car les cellules de Sertoli fonctionnent anormalement ; et (4) ont des taux bas de testostérone mais **élevés d'œstradiol**. L'excès d'œstradiol peut entraîner une féminisation incluant une **gynécomastie**.

Syndrome d'insensibilité aux androgènes (AIS ; testicule féminisant)

L'AIS résulte d'un déficit total ou partiel du gène contrôlant l'expression du récepteur aux androgènes. Ce gène se situe sur le chromosome X.

Malgré le caryotype 46,XY, un déficit androgénique fonctionnel entraine l'absence de développement du canal de Wolff et la régression du canal de Müller, du fait de la présence de testicules, et donc d'AMH dérivée des cellules de Sertoli. Il n'existe pas d'**organes génitaux internes** fonctionnels chez les patients atteints d'AIS : les testicules restent dans l'abdomen (rappelez-vous que les androgènes stimulent la descente du testicule).

Les **organes génitaux externes** se développent comme ceux d'une femme. Les sujets atteints de la forme complète d'AIS ont des lèvres, un clitoris et un court vagin (ces structures ne dérivant pas du canal Müller). Ils sont dépourvus de pilosité axillaire et pubienne (le développement de la pilosité sexuelle est dépendant des androgènes). À la puberté, la production simultanée d'androgènes et d'œstradiol augmente (la production d'œstradiol dérivant de l'aromatisation périphérique des androgènes). Les androgènes ne peuvent inhiber la sécrétion de LH (car un récepteur aux androgènes défectueux empêche l'inhibition par feed-back de la LH) et le taux d'androgènes plasmatiques reste élevé.

Déficit en 5α-réductase

Un déficit de l'activité enzymatique de la 5α-réductase se traduit par une diminution de la formation de dihydrotestostérone (DHT). Les sujets atteints n'ont pas d'anomalies des organes génitaux internes (dont le développement à partir du canal de Wolff est androgène-dépendant) mais sont dépourvus d'organes génitaux externes masculins. Ces enfants mâles sont souvent pris par erreur pour des filles à la naissance.

Figure 21-3



Mode de maturation des spermatozoïdes

Après avoir été transportés dans le rete testis à travers un tube de connexion appelé **tube** ou **tubule droit**, les spermatozoïdes pénètrent dans les **canaux efférents** (Figure 21-3). Les canaux efférents relient le rete testis au segment initial du canal épididymaire, un canal irrégulièrement pelotonné s'étendant jusqu'au **canal déférent**.

Les **tubes droits** sont situés dans le médiastin du testicule ou corps d'Highmore. Ils sont bordés par un **épithélium cubique simple** possédant des caractères structuraux identiques à ceux des cellules de Sertoli, hormis le fait que les jonctions serrées se trouvent à présent au niveau du **domaine apical** et non plus du domaine basal. On n'observe pas de cellules spermatogènes.

Le **rete testis** est constitué de canaux irrégulièrement anastomosés situés à l'intérieur du médiastin du testicule (Figure 21-4). Ces canaux sont bordés d'un **épithélium cubique simple**. Leur paroi, formée de fibroblastes et de cellules myoïdes, est entourée de canaux lymphatiques et de vaisseaux sanguins de gros calibre associés à de volumineux amas de cellules de Leydig.

Les **canaux efférents** sont revêtus d'un **épithélium cylindrique** comprenant des **cellules principales munies de stéréocils** — dont le rôle est de réabsorber le fluide à partir de la lumière — et de **cellules ciliées** contribuant au transport des **spermatozoïdes non mobiles** jusqu'à l'épididyme. **L'épithélium possède un contour festonné caractéristique permettant d'identifier les canaux efférents** (voir Figure 21-4). Une fine couche circulaire de **cellules musculaires lisses** soutient l'épithélium et sa lame basale.

L'**épididyme** est un canal très pelotonné (de 4 à 6 cm de long) où se déroule la maturation des spermatozoïdes (acquisition de leur **mobilité vers l'avant** essentielle à leur **fonction de fécondation**).

Le canal épididymaire est subdivisé en trois segments principaux : (1) la **tête**, (2) le **corps** et la **queue** (Figure 21-4).

plus nombreuses au niveau de la queue. Des **lymphocytes intraépithéliaux** sont disséminés au sein de l'épididyme. Ils pourraient représenter un élément important de la barrière immunitaire épididymaire.

La **hauteur de l'épithélium** varie en fonction du segment épididymaire considéré. L'épithélium est **plus haut dans la région de la tête** et **plus bas dans celle de la queue**. En revanche, le calibre de l'épididyme est étroit au niveau de la tête et plus large au niveau de la queue.

Une **couche de muscle lisse circulaire interne**, dont l'épaisseur augmente de la tête vers la queue, et une **couche longitudinale externe**, visible à partir du corps, entourent l'épithélium et la lame basale. La couche musculaire est animée de **mouvements péristaltiques** facilitant le transport des spermatozoïdes le long du canal épididymaire.

Dans le **cordon spermatique**, le **canal déférent** possède les caractères suivants : (1) un épithélium de revêtement de type cylindrique pseudostratifié en continuité avec celui de l'épididyme et (2) une paroi musculaire constituée de deux **couches** longitudinales **interne** et **externe** séparées par une **couche circulaire intermédiaire**.

Outre les composants du canal déférent, le cordon spermatique contient les éléments suivants (Figure 21-6) : (1) le **muscle crémastérien**, (2) l'**artère spermatique** et (3) les **veines du plexus pampiniforme**.

Une portion dilatée du canal déférent, appelée **ampoule**, rejoint directement la prostate. Son extrémité distale reçoit le canal de la vésicule séminale, formant le **canal éjaculateur** qui traverse la prostate pour se jeter dans l'urètre prostatique au niveau du veru montanum.

Glandes génitales accessoires

Les glandes génitales accessoires de l'appareil reproducteur masculin incluent les **vésicules séminales**, la **glande prostatique** et les **glandes bulbo-urétrales de Cowper**. Les vésicules séminales et la prostate produisent la plus grande partie du fluide séminal et leur fonction est régulée par des androgènes (testostérone et DHT).

Vésicules séminales

Les vésicules séminales sont des organes dépendant des androgènes. Chaque vésicule séminale comprend trois composants (Figure 21-7) : (1) une **couche externe de tissu conjonctif**, (2) une **couche musculaire lisse circulaire et longitudinale intermédiaire** et (3) une **muqueuse interne formant des replis** bordée d'un **épithélium cubique simple à cylindrique pseudostratifié**.

Hidden page

Figure 21-8

Les canaux éjaculateurs

Le canal de la vésicule séminale traverse la capsule prostatique et rejoint le canal déférent homolatéral pour former le **canal éjaculateur**. Le canal éjaculateur s'ouvre dans la paroi postérieure de l'urètre prostatique. La paroi des canaux éjaculateurs, plissée, est bordée par un **épithélium cylindrique simple** et entourée de tissu conjonctif et de faisceaux de muscle lisse.

Canal déférent

Vésicule séminale

ule
al
nt

Copyrighted image

ètre
que

Application clinique : hyperplasie prostatique bénigne et cancer de la prostate

Les glandes prostatiques muqueuses et sous-muqueuses de l'homme de plus de 50 ans subissent une **hyperplasie nodulaire** (**hyperplasie prostatique bénigne, HPB**, n. d.t. :ou adénome ; voir Figure 21-9).

L'hyperplasie nodulaire est à l'origine :

1. d'une difficulté à uriner (dysurie) et d'une obstruction urinaire provoquée par la compression de l'urètre prostatique par les nodules en développement ;

2. d'une rétention d'urine dans la vessie ou de l'incapacité à vider la vessie complètement. La possibilité d'infections aboutit à une inflammation de la vessie (**cystite**) et à une infection rénale (**pyélonéphrite**). Une rétention d'urine aiguë et prolongée peut nécessiter la pose d'un cathéter sus-pubien en urgence.

L'HPB est provoquée par la **dihydrotestostérone** (**DHT**), un métabolite de la testostérone (Figure 21-11). La **5α-réductase**, principalement présente dans les cellules du tissu de soutien de la prostate, convertit la testostérone en DHT. La DHT se fixe sur les récepteurs androgéniques du cytoplasme et du noyau pour induire l'expression de **facteurs de croissance** mitogènes pour les cellules épithéliales et les cellules de soutien prostatiques. Les inhibiteurs de la 5α-réductase réduisent la production de DHT, diminuent l'hyperplasie nodulaire péri-urétrale et suppriment l'obstruction urinaire.

Le **carcinome prostatique** naît davantage des glandes prostatiques principales que de l'urètre. On n'observe pas de signes urinaires au stade précoce et la croissance tumorale est souvent détectée par la palpation digitale de la prostate (n. d. t. : toucher rectal), sur un taux sérique élevé d'**antigène spécifique de la prostate** (**PSA**) ou a posteriori en cas de douleurs vertébrales dues à des **métastases** osseuses. La **biopsie** transpérinéale ou transrectale est nécessaire pour confirmer le diagnostic clinique.

Comme dans l'HPB, les **androgènes** jouent également un rôle dans le développement du carcinome prostatique. La croissance tumorale peut être contrôlée par une **orchidectomie** (ablation chirurgicale des testicules, source principale d'androgènes). La chirurgie et la radiothérapie sont utilisées pour traiter les tumeurs localisées.

Figure 21-9

La prostate

Urètre prostatique

lumière

Copyrighted image

communicante

Copyrighted image

Petite veine
comprimée

Glandes bulbo-urétrales

Les glandes bulbo-urétrales (de Cowper) sont bordées d'un épithélium muco-sécrétant. La sécrétion, contenant de grandes quantités de **galactose** et un peu d'**acide sialique**, est déversée dans l'**urètre pénien**. Cette sécrétion exerce un **rôle de lubrification** et précède l'émission de sperme le long de l'urètre pénien.

Le pénis

Le pénis est constitué de trois masses cylindriques de **tissu érectile** (voir Figure 21-12) : les **corps caverneux** droit et gauche et le **corps spongieux** ventral, traversé par l'urètre pénien. Ces trois cylindres convergent pour former le fût du pénis. L'extrémité distale du corps spongieux correspond au **gland**.

Les corps caverneux et le corps spongieux contiennent des espaces sanguins irréguliers communicants, ou sinusoïdes, irrigués par une artère et drainés par des canaux veineux. Au cours de l'érection, du sang artériel emplit les sinusoïdes, qui grossissent et compriment les canaux veineux de drainage.

Deux substances chimiques contrôlent l'érection : l'**oxyde nitrique** et la **phosphodiestérase** (Figure 21-13).

1. Une stimulation sexuelle, relayée par le cortex cérébral et l'hypothalamus, et transportée vers le bas par la moelle épinière jusqu'aux nerfs péniens autonomes,

ET

féminin

Le importante du développement des des différentes étapes se succédant à du stade jusqu'au stade complètement mature permet de les anomalies structurales que l'on observe parfois. L'appareil reproducteur comprend les **ovaires**, plusieurs **segments canalaires** (**trompes**, **utérus** et **vagin**) **es** (**grandes** et **petites lèvres**, et **clitoris**). Le développement de ces est résumé dans les paragraphes qui suivent.

Développement de l'ovaire

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre 21, Transport et maturation des spermatozoïdes, la **région corticale** de la gonade primitive se transforme en ovaire. La région corticale de la **gonade indifférenciée** contient au départ les **cordons sexuels primaires** qui s'étendent dans le mésenchyme à partir de l'**épithélium cœlomique** (cinquième semaine de développement).

Une semaine plus tard, les cellules des cordons sexuels primaires dégénèrent et sont remplacées par les **cordons sexuels secondaires** qui entourent isolément chaque **ovogonie** (Figure 22-1).

Les ovogonies résultent de la division mitotique de **cellules germinales primordiales** migrantes dérivées du sac vitellin. Ces cellules germinales primordiales contiennent deux chromosomes X. Le **facteur de détermination testiculaire** (TDF), codé par le gène *SRY*, situé dans la **région de détermination sexuelle du chromosome Y**, est évidemment absent.

Dans l'ovaire fœtal, les ovogonies entrent en prophase de méiose I pour devenir des **ovocytes de premier ordre** qui restent à ce stade après la réalisation complète du crossing over (échange d'information génétique entre chromatides non-sœurs de chromosomes homologues).

naissance
et à la
vagin.

Canal de Wolff atrophique

Canal épididymaire dérivé du canal de Wolff

Canal de Müller atrophique

testis

Dégénérescence du rete ovarii

Reliquats des sexuels primaires

Canal efférent

Cordons sexuels secondaires entourant des **ovogonies**, résultant de la division mitotique de cellules germinales primordiales migrantes, ou des **ovocytes de premier ordre** dérivés des ovogonies.

es cellules de
de

Albuginé

Septum

Hidden page

soutien entourant le follicule s'organisent en une capsule cellulaire, la **thèque** (Gr. *theke*, boîte). La thèque se différencie aussitôt en deux couches : (1) la **thèque interne** et (2) la **thèque externe**.



Figure 22-3

Du follicule primordial au follicule primaire

La **thèque interne**, couche cellulaire bien vascularisée adjacente à la lame basale du follicule en développement, sécrète de l'**androstènedione**, un précurseur androgénique **transféré dans les cellules folliculaires** pour qu'elles produisent de la testostérone (Figure 22-5). La testostérone est ensuite convertie en **œstradiol** par une aromatase. Les cellules folliculaires sont dépourvues des enzymes nécessaires à la production directe d'œstrogènes. De ce fait, **les cellules folliculaires ne peuvent produire de précurseurs stéroïdiens au cours de la folliculogenèse.**

La **thèque externe** est une couche de tissu conjonctif de type capsulaire, en continuité avec le stroma ovarien.

De petits espaces intercellulaires — appelés **corps de Call-Exner** — apparaissent entre les cellules folliculaires. Ces espaces, qui contiennent du **liquide folliculaire**, fusionnent pour former une cavité de grande taille appelée l'**antre**. La formation de l'antre sépare aussitôt les cellules folliculaires de l'ovocyte de premier ordre qui reste toutefois attaché à la paroi du follicule par un amas de cellules folliculaires formant le **cumulus oophorus**.

Le follicule le plus volumineux est le **follicule mûr** (également appelé **follicule de De Graaf** ou **follicule pré-ovulatoire**). Il mesure de15 à 20 mm de diamètre. Juste avant l'**ovulation**, l'ovocyte de premier ordre occupe une position excentrée à l'intérieur du follicule, recouvert d'une simple couche de cellules folliculaires — la **corona radiata** — fermement attachée à la zone pellucide (Figure 22-6).

Atrésie ou dégénérescence folliculaire

Plusieurs follicules primaires débutent leur processus de maturation mais un seul achève complètement son développement, les autres dégénérant selon un processus appelé **atrésie**. Les follicules peuvent devenir atrétiques à n'importe quel stade de leur développement.

Les **follicules atrétiques** (Figure 22-7) se reconnaissent à un matériel hyalin épais et plissé, la **membrane vitrée**, une zone pellucide relativement intacte, des reliquats d'ovocytes et de cellules folliculaires dégénérés et une infiltration par des macrophages.

Phase ovulatoire

Au moment de l'ovulation, le follicule mûr bombe à la surface de l'ovaire, formant le **stigma**. L'activité protéolytique régnant dans la thèque externe et l'albuginée, induite par une décharge de LH, facilite la rupture du follicule de De Graaf ayant atteint sa maturité. Le gamète libéré pénètre dans la trompe étroitement accolée. Quelques heures avant l'ovulation, la **couche cellulaire folliculaire** et la **thèque interne** commencent leur transformation en corps jaune.

Phase lutéale : le corps jaune

Après l'ovulation, la couche cellulaire folliculaire résiduelle se plisse et s'intègre au **corps jaune**, une glande hormono-sécrétante essentielle.

Cette transformation (Figure 22-8) implique :

1. Une **rupture de la membrane basale du follicule**.

2. L'**irruption de vaisseaux sanguins** dans la masse cellulaire folliculaire précédemment avasculaire. Le sang circule dans l'espace antral antérieurement formé et coagule, constituant un **corps hémorragique** transitoire. Le caillot de fibrine est ensuite colonisé par des vaisseaux sanguins néoformés (**angiogenèse**), des fibroblastes et des fibres de collagène.

3. Une **transformation des cellules folliculaires et de la thèque interne**. Les cellules folliculaires deviennent des **cellules folliculaires lutéiniques**, dotées des caractères typiques des cellules sécrétant des stéroïdes (gouttelettes lipidiques, réticulum endoplasmique lisse bien développé et mitochondries à crêtes tubulaires, Figure 22-9), et sécrètent de la **progestérone** et des **œstrogènes en réponse à la stimulation de la FSH et de la LH**. Il faut rappeler que l'expression des récepteurs de LH par les cellules folliculaires est une étape cruciale du processus de lutéinisation. Les cellules de la thèque interne deviennent les **cellules thécales lutéiniques**, produisant de l'**androstènedione** et de la **progestérone en réponse à la stimulation de la LH**. **Les cellules folliculaires lutéiniques sont encore dépourvues de l'enzyme stéroïdogène nécessaire à la synthèse complète de l'œstradiol.** Les cellules thécales lutéiniques coopèrent avec les cellules folliculaires en leur fournissant de l'androstènedione que les cellules folliculaires lutéiniques convertissent ensuite en œstradiol (Figure 22-10).

Le corps jaune continue à croître et entre en phase d'involution, environ 14 jours après l'ovulation, en l'absence de fécondation. En cas de fécondation, le corps jaune continue à augmenter de volume et produit de la **progestérone** et des **œstrogènes** sous l'action stimulante de la **gonadotrophine chorionique humaine** (hCG) produite par le **trophoblaste** de l'embryon implanté.

La progestérone et les œstrogènes sont nécessaires au maintien de l'endomètre jusqu'à la 9e-10e semaine de gestation, date à laquelle le placenta, le cortex surrénalien fœtal et le foie produisent des œstrogènes (voir la partie consacrée à la glande surrénale dans le Chapitre 19, Glandes endocrines, et à la formation du placenta dans le Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation).

La régression du corps jaune — ou **lutéolyse** — aboutit à la formation du **corps albicans**, correspondant au remplacement des cellules lutéales du corps jaune dégénéré par du tissu conjonctif stromal (Figure 22-11). Le corps albicans reste dans l'ovaire ; il diminue de taille mais ne disparaît jamais.

Les **cellules lutéales**, restant libres dans le stroma après l'involution du corps jaune, peuvent conserver leur activité sécrétoire et former des **glandes** dites **interstitielles**. Ces cellules glandulaires interstitielles sont rares dans l'ovaire humain.

Figure 22-7

Stade initial d'un follicule atrétique avec une zone pellucide collabée

Une femme ovule environ 400 ovocytes au cours de sa période d'activité génitale. Lors d'un cycle de reproduction, un groupe de follicules démarre le processus de maturation. Toutefois, seuls un ou deux follicules achèvent la folliculogenèse et sont éventuellement ovulés. Les autres subissent — à n'importe quel stade de leur développement — un processus dégénératif appelé **atrésie folliculaire**.

Régulation hormonale de l'ovulation et du corps jaune

Deux hormones de l'hypophyse antérieure régulent la croissance du follicule (voir Figure 22-12) :

1. L'**hormone folliculo-stimulante** stimule la folliculogenèse et l'ovulation, ainsi que la production d'œstrogènes.

Figure 22-9

La cellule lutéinique

2. L'**hormone lutéinisante** stimule la sécrétion de progestérone par le corps jaune. Une décharge de LH précède de peu l'ovulation. La persistance de la sécrétion de LH induit la **lutéinisation** de la couche cellulaire folliculaire résiduelle après l'ovulation. La production de FSH et de LH cesse lorsque les taux de progestérone et d'œstrogènes sont élevés, puis le corps jaune entre en phase d'involution.

Figure 22-10

Coopération entre cellule folliculaire lutéinique et cellule thécale lutéinique

Coopération fonctionnelle entre les cellules thécales lutéiniques et les cellules folliculaires lutéiniques

1 Les cellules thécales lutéiniques, stimulées par la LH, captent le cholestérol, le LDL, ou les deux, à partir du sang. Le cholestérol est utilisé pour la stéroïdogenèse. Le produit stéroïdien, l'androstènedione, est transporté dans les cellules folliculaires lutéiniques.

2 Les cellules folliculaires lutéiniques sont contrôlées à la fois par la FSH et la LH. Elles peuvent stocker le cholestérol capté à partir du sang et l'utiliser pour la synthèse de progestérone.

3 En outre, les cellules folliculaires lutéiniques utilisent l'androstènedione — apporté par les cellules thécales lutéiniques — pour synthétiser de l'œstradiol.

Figure 22-11

Corps albicans

Stroma ovarien avec des vaisseaux sanguins

Au début du cycle menstruel, les taux d'œstrogènes et de progestérone sont bas ; ils augmentent progressivement au cours de la période pré-ovulatoire. Le taux d'œstrogènes atteint son maximum juste avant le pic de LH qui précède l'ovulation.

Coïncidant avec la sécrétion de FSH et de LH, la synthèse d'œstrogène FSH-dépendante par les cellules folliculaires stimule la **prolifération des glandes endométriales**. La synthèse de progestérone LH-dépendante par le corps jaune **initie et maintient l'activité sécrétoire de ces glandes.**

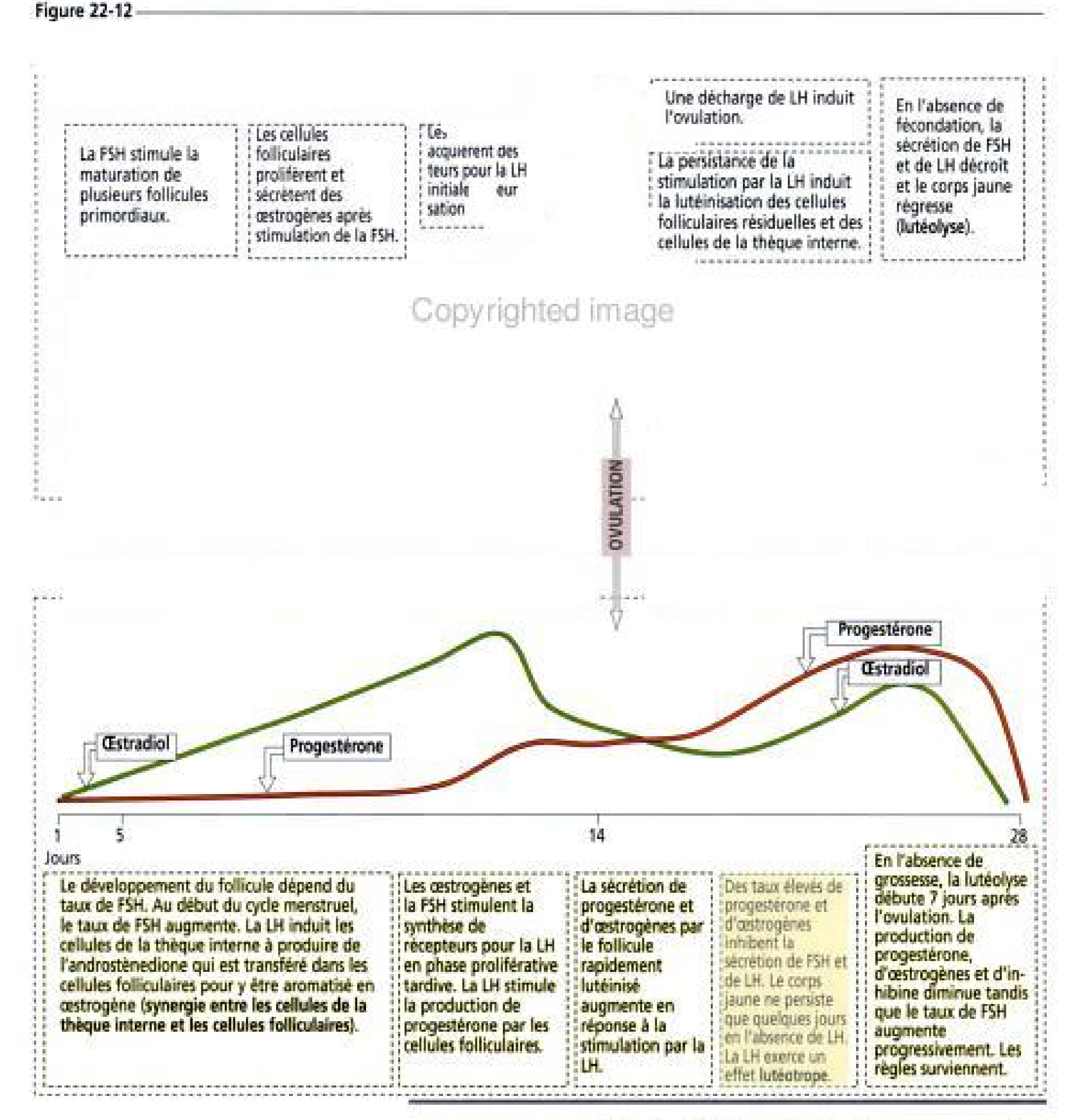
Trompe de Fallope, trompe utérine ou oviducte

La trompe est le site de fécondation et de clivage précoce du **zygote** (œuf fécondé). Chaque trompe est divisée en **quatre régions anatomiques** (Figure 22-13) : (1) une partie proximale (n.d.t. : par rapport à l'ovaire), le **pavillon** ou **infundibulum**, pourvu de franges ; (2) une longue **ampoule** à paroi fine ; (3) un court segment à paroi épaisse appelé **isthme** ; et (4) une portion **intramurale** ou interstitielle, s'ouvrant dans la lumière de la cavité utérine.

Le pavillon est constitué de nombreuses expansions digitiformes de tissu muqueux appelées **fimbriæ**. L'ampoule et l'isthme sont bordés de **replis muqueux** se projetant dans la lumière tubaire. Ces plis muqueux sont moins abondants au niveau de l'isthme.

La paroi de la trompe comprend trois couches : (1) une **muqueuse** reposant sur un **chorion**, (2) une **musculeuse** et (3) une **couche séreuse**.

Figure 22-12



La muqueuse est constituée d'un **épithélium cylindrique simple** comprenant deux populations cellulaires (voir Figure 22-13) sous **contrôle hormonal** :

1. Des **cellules ciliées**, qui s'hypertrophient et synthétisent des cils (**ciliogenèse**) parallèlement à la progression de la folliculogenèse et de la production d'œstrogènes. Les œstrogènes augmentent le rythme du battement des cils. Au cours de la lutéolyse, les cellules ciliées perdent leurs cils (**déciliation**).

2. Des **cellules sécrétoires non ciliées** (*«peg cells»*) dont l'activité sécrétoire est également stimulée par les œstrogènes.

La **contraction péristaltique** de la paroi musculaire, comprenant une **couche spiralée circulaire interne** et une **couche longitudinale externe**, ainsi que l'activité ciliaire des cellules épithéliales de revêtement, propulsent l'ovocyte ou le zygote fécondé vers l'utérus. La surface tubaire est recouverte du **mésothélium** péritonéal. On observe des vaisseaux sanguins de gros calibre dans la séreuse.

Figure 22-13

La trompe de Fallope

3 Au niveau de l'**isthme**, la couche musculaire est épaisse et douée de contractions rythmiques vers l'utérus. Ces contractions favorisent la rencontre du spermatozoïde et de l'ovule, et le déplacement de l'œuf fécondé vers l'utérus.

2 La lumière de l'ampoule est occupée par des replis de la muqueuse formant des canaux sinueux. Le déplacement de l'ovule à travers l'ampoule est lent. C'est à ce niveau qu'une fécondation éventuelle se produit. Un œuf fécondé peut s'implanter dans la muqueuse tubaire (**grossesse ectopique** ou **extra-utérine**). La poursuite de la grossesse est interrompue par la rupture de la trompe qui s'accompagne d'une hémorragie interne.

:m) **Ampoule** (7-8 cm)

Plis muqueux

1 Les **franges**, ou **fimbriæ**, sont des expansions digitiformes du pavillon se dirigeant vers l'ovaire.
Au moment de l'ovulation, les fimbriæ se gonflent de sang et s'élargissent. L'épithélium de revêtement, contenant des cellules ciliées, et les fimbriæ hypertrophiées empêchent l'ovule de tomber dans la cavité péritonéale.

Ostium uterinum

Fimbria

avillon

Utéru!

10-12 cm

Li
p
b
l'
1.
la
c
u
n
2.
k
p

C

Utérus

L'utérus est constitué de deux segments anatomiques : (1) le **corps** et (2) le **col**. La paroi du corps utérin comprend trois couches : (1) l'**endomètre** (Figures 22-14 et 22-15), (2) le **myomètre** et (3) l'**adventice** ou **séreuse**. Le composant principal de la paroi est le myomètre, bordé par une muqueuse, l'**endomètre**.

Le **myomètre** est constitué de trois couches musculaires lisses mal définies : la couche centrale, épaisse, est formée de fibres musculaires à disposition circulaire et d'abondants vaisseaux sanguins, d'où son appellation de **couche vasculaire** (stratum vasculare). Les couches externe et interne contiennent des fibres musculaires à orientation longitudinale ou oblique.

Au cours de la grossesse, le muscle lisse myométrial subit une **hypertrophie** et une **hyperplasie** (augmentation du nombre des fibres musculaires). **L'inhibition des contractions du myomètre au cours de la grossesse** est contrôlée par la **relaxine**, une hormone peptidique produite dans l'ovaire et le placenta. **La contraction du myomètre au moment de l'accouchement** est sous le contrôle de l'**ocytocine**, une hormone peptidique sécrétée par la neurohypophyse.

L'**endomètre** est constitué d'un **revêtement épithélial cylindrique simple** associé à des glandes endométriales tubuleuses simples et d'un **stroma** appelé **chorion cytogène**.

Sur le plan fonctionnel, l'endomètre comprend deux couches (voir Figure 22-14) : (1) une **couche fonctionnelle** superficielle, éliminée lors des règles, et (2) une **couche basale**, à l'origine de la régénération d'une nouvelle couche fonctionnelle après les règles.

Les caractères histologiques de la couche fonctionnelle se modifient au cours du **cycle menstruel**, qui dure 28 jours avec quelques variations dans le temps. Un cycle menstruel comprend trois phases successives (voir Figure 22-15) :

1. La **phase menstruelle** (4 à 5 jours), phase initiale du cycle.
2. La **phase proliférative** (également appelée phase œstrogénique ou folliculaire) durant environ 9 jours. Au cours de la phase proliférative, l'épaisseur de l'endomètre augmente sous l'influence stimulante des **œstrogènes** produits par les follicules ovariens mûrs. On détecte une activité mitotique à la fois dans le chorion et dans l'épithélium. Les cellules épithéliales de l'épithélium glandulaire migrent vers le haut et les glandes deviennent rectilignes et étroites.

Figure 22-14

Couches de l'endomètre : la glande endométriale

Hidden page

Figure 22-17

La **réaction déciduale** correspond à l'hypertrophie des cellules stromales endométriales. L'implantation de l'œuf fécondé dépend de l'imprégnation hormonale de l'endomètre (voir Chapitre 23, Fécondation, formation du placenta et lactation) constitué de glandes endométriales sécrétoires entourées de cellules déciduales. En outre, un taux élevé de progestérone maintient le myomètre dans un état relativement quiescent.

3. À partir du 14ᵉ jour, lorsque l'ovulation survient, l'endomètre entre dans sa troisième phase appelée **phase sécrétoire** ou **progestative** (n.d.t. : encore appelée phase lutéinique) qui dure approximativement 13 jours. Pendant cette phase, les glandes endométriales développent leur activité sécrétoire.

Le contour des glandes tubulaires devient irrégulier et contourné, l'épithélium de revêtement accumule du **glycogène** et des sécrétions riches en glycogène et en glycoprotéines occupent la lumière des glandes. Les vaisseaux sanguins parallèles aux glandes endométriales s'allongent et le chorion cytogène contient un excès de liquide (œdème). La phase sécrétoire est contrôlée à la fois par la **progestérone** et les **œstrogènes** produits dans le corps jaune.

4. À la fin du cycle menstruel, l'involution du corps jaune résulte d'une diminution des taux sanguins d'hormones stéroïdiennes aboutissant à une **phase ischémique** (durant environ une journée). La réduction de l'irrigation sanguine normale — entraînant une **ischémie** transitoire — et l'hypoxie qui en résulte provoquent la nécrose de la couche fonctionnelle de l'endomètre qui est éliminée pendant la phase menstruelle (Figure 22-16).

En cas de grossesse, les **cellules stromales** du chorion cytogène s'hypertrophient et stockent des lipides et du glycogène en réponse à l'augmentation du taux de progestérone (Figures 22-17 et 22-18). Cette modification de l'endomètre est appelée **réaction déciduale** (Lat. *deciduus*, tombant) car la couche fonctionnelle endométriale sera éliminée comme les **caduques** lors de l'accouchement.

Vascularisation de l'endomètre et menstruation

La vascularisation sanguine de l'endomètre est d'un type particulier. Des **artères arquées** en assurent l'irrigation. Une artère arquée comprend deux parties :

1. un **segment rectiligne** (vascularisant la **couche basale** de l'endomètre).
2. un **segment contourné** (vascularisant la **couche fonctionnelle**).

Le segment contourné s'étire lorsque l'endomètre s'épaissit. Juste avant les règles, **la contraction de l'artère au niveau de l'interface entre le segment droit et le segment contourné réduit le flux sanguin et entraîne la destruction de la couche fonctionnelle de l'endomètre.**

Col utérin

Le col utérin est l'extrémité inférieure de l'utérus. Il fait communiquer la cavité utérine et le vagin par l'intermédiaire de l'**orifice externe** du canal cervical, revêtu dans sa partie interne d'une membrane muqueuse correspondant à l'**endocol**.

Après l'ovulation, le mucus devient fortement visqueux avec un pH acide, conditions défavorables à la pénétration et à la viabilité des spermatozoïdes. Les glandes endocervicales peuvent s'obstruer, formant des kystes appelés **kystes** ou **œufs de Naboth**.

Application clinique : néoplasie cervicale intra-épithéliale

La portion externe du col utérin, l'**exocol**, est revêtue d'un **épithélium pavimenteux stratifié**. Il existe une modification brutale de l'épithélium au niveau de la jonction entre l'endocol et l'exocol, appelée **zone de jonction** (n.d.t. : ou zone de transition ou encore, zone de transformation).

Au niveau de cette zone, une **dysplasie**, condition anormale mais éventuellement réversible, peut survenir. La dysplasie se caractérise par la désorganisation des cellules épithéliales qui sont éliminées avant d'avoir atteint une maturité complète.

Cependant, la dysplasie peut évoluer vers un carcinome in situ, condition dans laquelle les cellules épithéliales sont très actives mais ne franchissent pas la lame basale (**néoplasie cervicale intraépithéliale** ou NCI ; Ang. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). En l'absence de traitement, la néoplasie évolue vers un **carcinome infiltrant** qui interrompt la continuité de la lame basale et envahit le tissu conjonctif sous-jacent. La dysplasie et le carcinome in situ peuvent être détectés par le **frottis cervical standard** selon la **technique de Papanicolaou**.

Vagin

Le vagin est un conduit fibromusculaire constitué de trois couches :

1. Une **couche muqueuse** interne (épithélium pavimenteux stratifié et chorion hébergeant habituellement des neutrophiles et des lymphocytes ; voir Figure 22-19).
2. Une **couche musculaire** intermédiaire (muscle lisse circulaire et longitudinal).
3. Une **couche adventicielle** externe (tissu conjonctif dense).

La surface de la muqueuse est humidifiée en permanence par le mucus sécrété par les glandes utérines et endocervicales, ainsi que par les glandes vestibulaires majeures ou **glandes de Bartholin**. La paroi du vagin est dépourvue de glandes.

L'épithélium vaginal subit des modifications cycliques au cours du cycle menstruel. La **différenciation de l'épithélium vaginal** est stimulée par les **œstrogènes**. Lors de l'ovulation, l'épithélium stratifié est totalement différencié et on voit d'abondantes cellules pavimenteuses acidophiles sur le frottis de Papanicolaou.

Après l'ovulation, lorsque la **progestérone** prédomine, le nombre de cellules pavimenteuses diminue et des cellules plus basophiles apparaissent, ainsi que des neutrophiles et des lymphocytes. Le frottis vaginal fournit une information rapide sur les taux d'œstrogènes et de progestérone au cours du cycle menstruel et est aussi utilisé pour le suivi du statut hormonal au cours de la grossesse.

Mont de Vénus, grandes lèvres et petites lèvres

Le mont de Vénus, les grandes lèvres et les petites lèvres sont des structures cutanées modifiées. Le **mont de Vénus** est constitué de peau bordée d'un **épithélium pavimenteux stratifié kératinisé** avec des follicules pileux recouvrant le tissu adipeux sous-cutané qui protège la symphyse pubienne.

Les **grandes lèvres** sont des extensions du mont de Vénus de chaque côté de l'orifice vaginal. En plus des follicules pileux et des glandes (**glandes sudoripares** apocrines et **glandes sébacées**) recouvrant le renflement adipeux, on trouve des fibres musculaires lisses dans la graisse sous-cutanée. Les follicules pileux et l'accumulation de graisse sont régulés par les hormones sexuelles à l'approche de la maturité sexuelle (entre 10 et 13 ans).

Les **petites lèvres** sont des replis cutanés dépourvus de tissu adipeux et de follicules pileux mais contenant d'abondants vaisseaux sanguins, des fibres élastiques et des glandes sébacées s'ouvrant directement à la surface de l'épiderme pigmenté par la mélanine. La pigmentation de l'épiderme des grandes et des petites lèvres apparaît au début de la puberté.

L'**hymen** correspond à la limite entre les organes génitaux internes et externes. Il est constitué d'une fine membrane fibreuse bordant la partie inférieure du vagin, recouverte sur sa face externe par un **épithélium pavimenteux stratifié kératinisé** et sur sa face

Figure 22-20

Muqueuse plissée de
l'urètre bordée d'un épithélium

interne par un **épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé** contenant du glycogène (comme l'épithélium vaginal).

Le **clitoris**, situé sous le mont de Vénus, est l'équivalent féminin du pénis. Comme ce dernier, il est constitué de deux corps caverneux situés côte à côte (tissu vasculaire érectile) séparés par un septum, entourés d'une gaine de tissu fibreux collagène. Le clitoris est partiellement recouvert de peau contenant de nombreux nerfs et récepteurs sensoriels mais dépourvue de follicules pileux et de glandes.

Méat urétral et glandes (glandes para-urétrales et glandes de Bartholin)

Le méat urétral communique avec l'extérieur à proximité du clitoris. Les **glandes para-urétrales de Skène** se distribuent autour du méat et sont bordées d'un **épithélium cylindrique pseudostratifié.**

Les **glandes vulvo-vaginales de Bartholin** sont situées à la partie inférieure du vagin et sont formées d'acini de cellules mucosécrétantes. Un canal recouvert d'un épithélium transitionnel relie ces glandes aux faces postéro-latérales du vagin.

L'urètre féminin est recouvert d'une muqueuse plissée bordée par un **épithélium transitionnel** se transformant d'abord en un épithélium cylindrique pseudostratifié puis, près du méat urétral, en un épithélium pavimenteux stratifié peu kératinisé. On observe des glandes mucosécrétantes dans la **muqueuse** (Figure 22-20).

La **paroi musculaire** est constituée d'une **unique couche longitudinale de muscle lisse (sphincter involontaire)**. Une **couche circulaire de muscle strié (sphincter volontaire)** se dispose à l'extérieur de la couche musculaire lisse. Un tissu conjonctif riche en fibres élastiques fournit un support à ces deux couches musculaires.

23. FÉCONDATION, FORMATION DU PLACENTA ET LACTATION

La fécondation

Deux évènements sont indispensables à la réalisation de la fécondation : (1) la **maturation des spermatozoïdes** dans l'épididyme et (2) la **capacitation des spermatozoïdes** dans le tractus génital féminin.

Les spermatozoïdes libérés du testicule et pénétrant dans le canal épididymaire sont animés d'un **mouvement circulaire**. Après un **processus de maturation** de 2 semaines, comportant le transit le long de l'épididyme et le stockage dans la queue de l'épididyme, les spermatozoïdes ont acquis **la mobilité vers l'avant** nécessaire à la fécondation. Après l'éjaculation, les spermatozoïdes subissent un **processus de capacitation** dans l'utérus et la fécondation de l'ovule ou œuf peut survenir dans la trompe de Fallope.

Il faut retenir que **pour être fécondant, un spermatozoïde doit avoir subi à la fois une maturation complète et une capacitation permettant la fusion spermatozoïde-ovule**. La capacitation peut être induite in vitro, ce qui permet de réaliser une fécondation in vitro.

Nous avons vu précédemment que la **tête du spermatozoïde** comprend trois composants : (1) le **noyau condensé**, (2) la **cape acrosomiale** et (3) la **membrane plasmique**.

Le **noyau condensé** est constitué d'un ADN génomique recouvert de protamines très basiques. Il n'y a pas de nucléosomes car les histones somatiques ont été remplacées par des protamines.

La **cape acrosomiale** est formée de trois constituants (Figure 23-1) : (1) la **membrane acrosomiale externe**, (2) la **membrane acrosomiale interne** et (3) des **enzymes hydrolytiques** (principalement de la **hyaluronidase** et de l'**acrosine**, dérivée d'un précurseur, la **pro-acrosine**).

La portion fine de la cape acrosomiale, s'étendant vers la queue, est le **segment équatorial**.

Figure 23-1

on acrosom

Fusi

Le(s) **récepteur(s) spermatique(s)** se fixe(nt) sur ZP3

Membrane plasmique

Un **hétérodimère d'αβ-fertiline** (une **désintégrine**) participe à la fusion ovule-spermatozoïde

La membrane plasmique fusionne avec la membrane acrosomiale externe et les enzymes acrosomiales sont libérées par **exocytose** à travers les orifices formés.

Membrane plasmique

Membrane acrosomiale externe

Exocytose des enzymes hydrolytiques

Membrane acrosomiale interne

Les enzymes acrosomiales présentes dans le récessus équatorial sont libérées en dernier.

Enveloppe nucléaire

Du Ca^{2+} intracellulaire est libéré pour initier la réaction

Après la fusion entre le spermatozoïde et l'ovule, le spermatozoïde fournit un **centriole** au zygote. Le centriole se réplique et un premier fuseau mitotique s'assemble dans le zygote. **L'œuf non fécondé est dépourvu de centrioles.**

Hidden page

que de trois glycoprotéines (voir Figure 23-4) : **ZP1**, un dimère de 200 kDa ; **ZP2**, de 120 kDa ; et **ZP3**, de 83 kDa.

ZP2 et ZP3 interagissent pour former de longs complexes filamenteux unis, à intervalles réguliers, par des dimères de ZP1. Au cours de la fixation du spermatozoïde, des ***O*-oligosaccharides** liés à ZP3 interagissent avec les récepteurs spermatiques. **Seuls les spermatozoïdes ayant subi une réaction acrosomiale peuvent interagir avec ZP3.**

Formation du placenta

Le placenta et les membranes fœto-embryonnaires (amnios, cœlome extra-embryonnaire, allantoïde et vésicule vitelline) protègent l'embryon-fœtus et assurent sa nutrition, sa respiration, son excrétion et sa production hormonale pendant son développement. Les membranes sont formées par l'embryon. L'embryon et l'endomètre maternel commencent ensemble à former le placenta dès l'implantation du blastocyste dans l'endomètre.

Figure 23-5

1 Au niveau du site d'apposition du blastocyste, les cellules utérines endométriales expriment **le facteur de croissance *heparin-binding EGF-like*** (**HB-EGF**), ayant une affinité de liaison pour les **protéoglycanes de type héparane-sulfate** et pour le **récepteur de l'EGF (EGF-R)** situés à la surface du trophoectoderme. La fixation d'HB-EGF membranaire ou soluble au récepteur de l'EGF induit l'auto-phosphorylation du récepteur. Le domaine apical des cellules épithéliales utérines est doté de micro-expansions, les **pinopodes**, interagissant avec les microvillosités de la surface apicale des cellules trophoectodermiques.

2 Les cellules déciduales deviennent épithélioïdes et prolifèrent, entraînant la formation de la **zone déciduale primaire**. Cette dernière est composée de fibronectine, de laminine, d'entactine et de collagène de types I, III, IV et V. Les protéines morphogénétiques osseuses 2 et 7, le facteur de croissance fibroblastique-2, Wnt-4 et des protéines de la famille *Hedgehog* sont exprimées à ce niveau.

3 On observe une **perméabilité vasculaire localisée** au niveau du site d'implantation.

4 Les prolongements des cellules trophoectodermiques pénètrent entre les cellules de la lumière utérine qui subissent une apoptose.

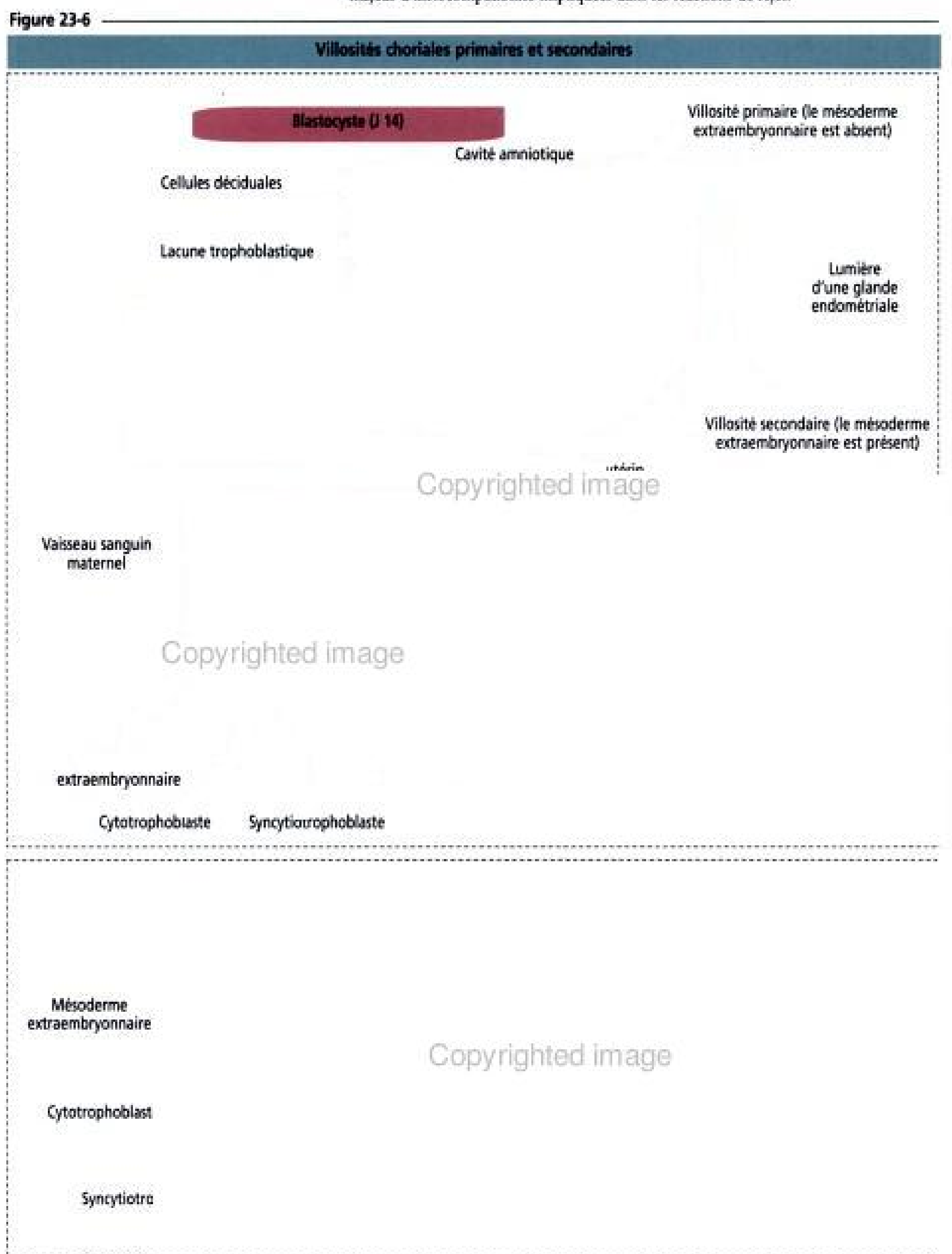
5 Une diminution du nombre des desmosomes facilite la pénétration de l'embryon.

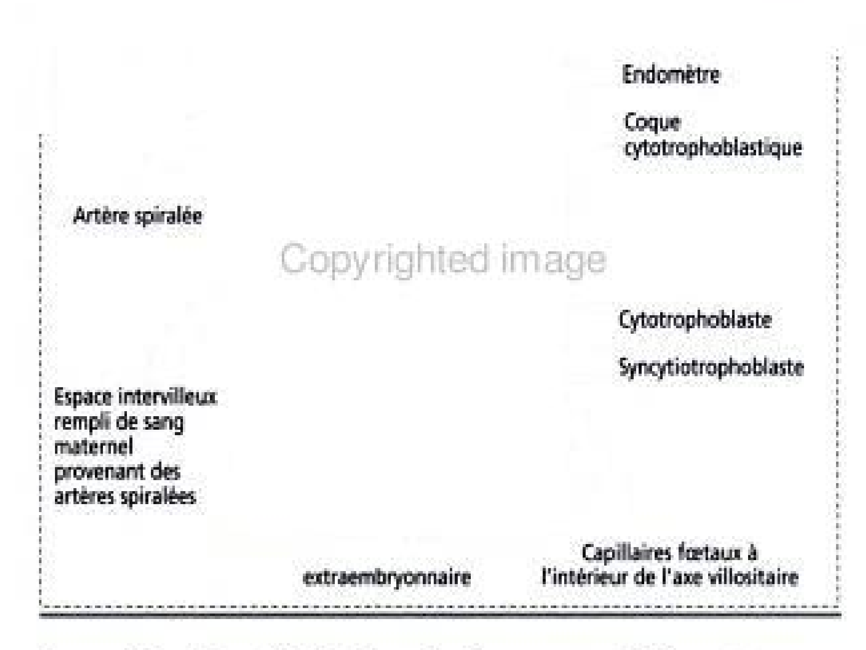
6 Une zone déciduale secondaire remplace la zone déciduale primaire. Des métalloprotéases matricielles (**MMPs**), des inhibiteurs tissulaires des MMPs (**TIMPs**), des activateurs du plasminogène (**PAs**) et des inhibiteurs régulent le **remodelage de la zone déciduale** en présence de **prostaglandine 2**.

Hidden page

Les cellules syncytiotrophoblastiques sont dépourvues des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité impliquées dans les réactions de rejet.

Figure 23-6





Formation des villosités primaires, secondaires et tertiaires

À la fin de la deuxième semaine, les cellules cytotrophoblastiques prolifèrent sous l'influence du mésoderme extraembryonnaire et s'étendent dans la masse du syncytiotrophoblaste, formant les **villosités primaires** (Figure 23-6).

Figure 23-8

Différences entre la veine ombilicale et l'artère ombilicale

Veine ombilicale

Artère ombilicale

Tunique musculaire

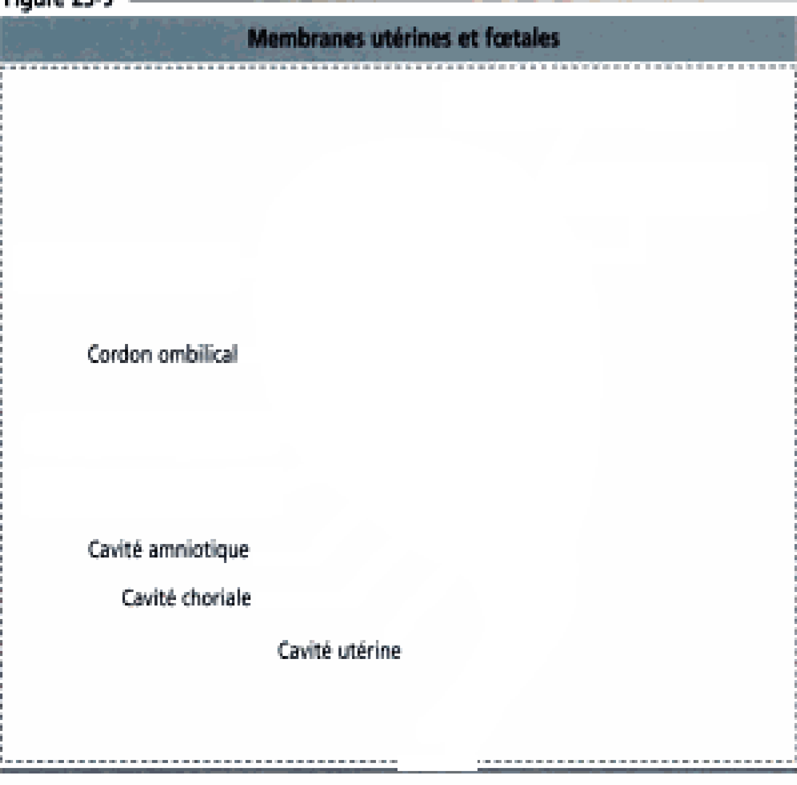
Lumière

Tunique musculaire

Lumière

Figure 23-9

Membranes utérines et fœtales



Les villosités primaires représentent la première étape du développement des villosités placentaires. En coupe transversale, une villosité primaire est formée d'un axe central de cellules cytotrophoblastiques recouvert de syncytiotrophoblaste.

Au début de la troisième semaine, le **mésoderme extraembryonnaire** s'étend à l'intérieur des villosités primaires de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste, formant les **villosités secondaires** (voir Figure 23-6). Les villosités secondaires recouvrent toute la surface de la cavité choriale (ou cœlome extraembryonnaire). En coupe transversale, une villosité secondaire est formée d'un axe central de mésoderme extraembryonnaire, entouré d'une couche intermédiaire de cytotrophoblaste et d'une couche externe de syncytiotrophoblaste.

Aussitôt après, les cellules du mésoderme extraembryonnaire se différencient en cellules de capillaires sanguins, formant les **villosités tertiaires** (Figure 23-7). Les villosités secondaires et tertiaires diffèrent par la présence de capillaires dans ces dernières. Les capillaires des villosités tertiaires se connectent entre eux pour former des **réseaux artériocapillaires** aboutissant au cœur de l'embryon.

En coupe transversale, une villosité tertiaire est constituée d'un axe central de mésoderme extraembryonnaire contenant des capillaires, entouré d'une couche intermédiaire de cytotrophoblaste et d'une couche externe de syncytiotrophoblaste.

Les évènements suivants surviennent tandis que les villosités tertiaires poursuivent leur développement :

1. Les cellules cytotrophoblastiques s'étendent au-delà du syncytiotrophoblaste pour former la **coque cytotrophoblastique**, reliant la cavité choriale à l'endomètre.
2. Certaines villosités, appelées **villosités-souches** ou « **villosités crampons** », s'amarrent à la coque cytotrophoblastique.
3. D'autres villosités, dites **villosités flottantes** ou **terminales** croissent à partir des faces latérales des villosités-souches et sont directement en contact avec le sang maternel de l'espace intervilleux.

Les villosités choriales ou placentaires recouvrent l'ensemble de la cavité choriale jusqu'au début de la huitième semaine. À ce stade, les villosités associées à la caduque ovulaire dégénèrent, formant un **chorion lisse**.

Caractères histologiques du placenta

Le placenta mature mesure 3 cm d'épaisseur, a un diamètre de 20 cm et un poids d'environ 500 g. Le **côté fœtal** est lisse et associé à la membrane amniotique. Le **côté mater-**

Hidden page

2. La **caduque ovulaire** ou **réfléchie** est la couche superficielle recouvrant l'embryon en développement et sa cavité choriale.

3. La **caduque pariétale** est la portion restante de la caduque bordant la partie de la cavité utérine non occupée par l'embryon.

Le **composant fœtal** est représenté par le **chorion villeux**. Le chorion villeux comprend la **plaque choriale** et les **villosités** dérivées de la **coque cytotrophoblastique**. Les villosités choriales situées en regard de la caduque ovulaire s'atrophient et forment le **chorion lisse**.

L'**espace intervilleux** situé entre les composants maternel et fœtal contient du sang maternel circulant (Figures 23-10 et 23-11). Le sang artériel, provenant de l'ouverture des extrémités des artères spiralées, circule dans l'espace intervilleux et les veines utérines. Un **bouchon de cellules cytotrophoblastiques** et la **contraction de la paroi musculaire lisse** de l'artère contrôlent le flux sanguin.

Circulation sanguine placentaire

La circulation sanguine placentaire possède deux caractéristiques : (1) la **circulation sanguine fœtale est une circulation fermée** (à l'intérieur de vaisseaux sanguins) ; (2) la **circulation sanguine maternelle est une circulation ouverte** (non limitée par des vaisseaux sanguins). Le sang maternel pénètre dans l'espace intervilleux à pression réduite, régulée par le bouchon de cellules cytotrophoblastiques, et le quittent par l'intermédiaire des veines utérines après la réalisation d'échanges avec le sang fœtal dans les ramifications des villosités terminales.

La **veine ombilicale** possède une **limitante élastique sous-endothéliale** ; les **deux artères ombilicales sont dépourvues de limitante élastique** (voir Figure 23-8). La **veine ombilicale transporte 80 % du sang fœtal oxygéné**. Bien que la pression partielle d'oxygène du sang fœtal soit basse (20 à 25 mmHg), une systole cardiaque chassant le sang dans les organes plus puissante, une concentration en hémoglobine plus forte dans les globules rouges fœtaux et une saturation en oxygène plus haute, fournissent au fœtus une oxygénation adéquate.

Les **artères ombilicales rapportent du sang désoxygéné au placenta**.

Structure de la villosité placentaire mature

La villosité placentaire est la structure fondamentale impliquée dans les échanges fœto-maternels. Elle naît de la plaque choriale et est formée d'une villosité-souche donnant naissance à des branches villeuses. Chaque villosité possède un **axe de tissu conjonctif mésenchymateux** et des **vaisseaux sanguins fœtaux** (**artérioles** et **capillaires**).

L'axe mésenchymateux contient deux principaux types de cellules (Figures 23-12 et 23-13) :

Amnios

villeux

1. Les **cellules mésenchymateuses**, qui se différencient en **fibroblastes**, impliquées dans la synthèse de différents types de collagène (types I, III, V et VI) et de composants de la matrice extracellulaire.

2. Les **cellules de Hofbauer**, cellules phagocytaires prédominant en début de grossesse.

L'axe mésenchymateux est recouvert de deux types de cellules :

1. Les **cellules syncytiotrophoblastiques**, en contact avec le sang maternel dans l'espace intervilleux.

2. Les **cellules cytotrophoblastiques**, sous-jacentes au syncytiotrophoblaste et reposant sur une membrane basale.

Plusieurs caractères structuraux importants définissent le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste :

1. **Les cellules cytotrophoblastiques se divisent par mitose** et se différencient en cellules syncytiotrophoblastiques. En revanche, **la cellule syncytiotrophoblastique est une cellule post-mitotique**.

2. Les cellules cytotrophoblastiques sont unies entre elles et au syncytiotrophoblaste sus-jacent par des **desmosomes**.

3. La face apicale du syncytiotrophoblaste contient de nombreuses **microvillosités**.

4. On observe fréquemment des **dépôts de fibrine** à la surface de la villosité dans des régions dépourvues de cellules syncytiotrophoblastiques, avant leur réépithélialisation.

Les vaisseaux fœtaux sont séparés du sang maternel de l'espace intervilleux par la **barrière placentaire** (Figure 23-13) formée par :

1. Les **cellules endothéliales et la lame basale des capillaires sanguins fœtaux**.

2. Le **cytotrophoblaste** et le **syncytiotrophoblaste** reposant sur une **membrane basale**.

Après le quatrième mois de grossesse, les vaisseaux sanguins fœtaux commencent à se dilater et sont en contact direct avec la lame basale sous-épithéliale. Les cellules cytotrophoblastiques diminuent en nombre et les cellules syncytiotrophoblastiques prédominent. Le tissu conjonctif fœtal de la villosité est moins important dans le placenta mature.

Application clinique : anomalies placentaires

Grossesse ectopique

L'**implantation du blastocyste en dehors de la cavité utérine** est appelée **grossesse ectopique** ou grossesse extra-utérine. Environ 95 % des grossesses ectopiques surviennent dans la trompe (**grossesse tubaire**), principalement dans la région de l'ampoule. Un antécédent de **salpingite**, processus inflammatoire tubaire, est un facteur prédisposant.

23-15

Déterminé
par les chromosomes

Villosité œdémateuse d'une môle partielle

ombilical

Fœtus mortifié

23, X

23,Y

69,XXY ou 69,XXX

23, X

La **grossesse molaire** (ou **môle hydatiforme**) résulte d'un développement placentaire anormal et appartient au groupe des **maladies trophoblastiques gestationnelles**. La grossesse molaire peut être **complète** ou **partielle**. Une **môle hydatiforme complète** correspond à un syncytiotrophoblaste anormal, le remplacement des villosités normales par des **villosités distendues par l'œdème** et l'absence de membranes fœto-maternelles. Le taux de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est élevé. L'incidence de la transformation maligne d'une môle complète en **choriocarcinome** est d'environ 20 %.

Une **môle hydatiforme partielle** implique un cytotrophoblaste anormal et se caractérise par le remplacement localisé des villosités normales par des villosités hydropiques. On observe généralement des anomalies chromosomiques fœtales, habituellement une triploïdie 69,XXY. La môle complète représente 90 % des grossesses molaires. L'attitude recommandée en présence d'une grossesse molaire est l'élimination rapide du contenu utérin par curetage aspiratif suivi d'un grattage à la curette mousse, et la surveillance régulière du taux sanguin d'hCG.

Photographie tirée de : Damjanov I, Linder J : Pathology A Color Atlas. St. Louis, Mosby, 2000.

La complication majeure est l'hémorragie profuse et la rupture de la paroi tubaire provoquée par l'érosion trophoblastique des vaisseaux sanguins et des couches tissulaires.

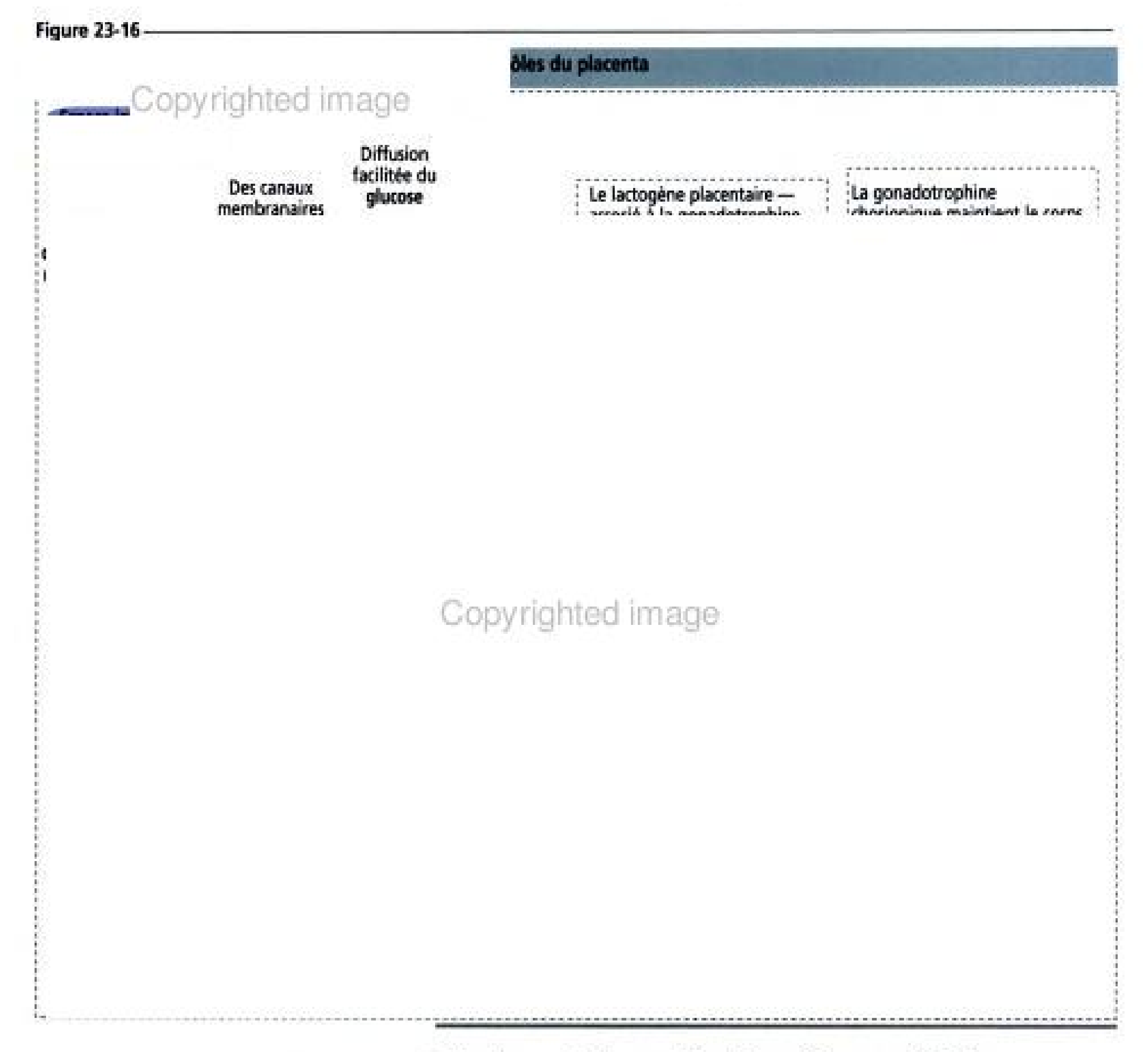
Des **douleurs abdominales**, une **aménorrhée** et un **saignement vaginal** chez une femme en période d'activité génitale sont des symptômes évoquant une grossesse tubaire. Le diagnostic rapide et précis d'une grossesse ectopique est indispensable pour réduire le risque de complication ou le risque vital.

Placenta prævia (deuxième moitié de la grossesse)

L'extension anormale du placenta par dessus ou à proximité de l'orifice interne du canal endocervical est appelée **placenta prævia.** Une anomalie de vascularisation en est l'une des causes possibles.

Il existe trois types de placenta prævia (Figure 23-14) : (1) l'**implantation basse du placenta**, lorsque la **limite externe du placenta est en contact avec l'orifice endocervical interne (placenta prævia marginal)** ; (2) le **placenta prævia partiel**, lorsque **le bord du placenta prævia s'étend au-dessus d'une partie de l'orifice interne** ; et (3) le **placenta prævia complet** lorsque le placenta **recouvre complètement l'orifice cervical interne.**

On observe fréquemment des **hémorragies douloureuses spontanées** provoquées par la séparation partielle du placenta d'avec la partie inférieure de l'utérus et du col, due à des contractions faibles de l'utérus.



Décollement placentaire (deuxième moitié de la grossesse)

La séparation prématurée d'un placenta normalement implanté est appelée décollement placentaire. Une hémorragie à l'intérieur de la caduque basilaire provoque la séparation prématurée du placenta et un saignement. La séparation du placenta de l'utérus prive le fœtus d'oxygène.

Un **traumatisme**, une **hypertension maternelle** (prééclampsie ou éclampsie), des **troubles de la coagulation** et l'**usage de cocaïne** par la mère sont des causes possibles de décollement placentaire.

Des saignements douloureux spontanés et des contractions utérines en sont des symptômes typiques.

Atonie utérine

La séparation du placenta de l'utérus est provoquée par un clivage au niveau de la caduque basilaire. Après la séparation, le placenta est expulsé par de fortes contractions utérines qui contractent également les artères spiralées du lit vasculaire placentaire pour empêcher les saignements excessifs.

Dans l'**atonie utérine, les contractions des muscles utérins ne sont pas assez puissantes et une hémorragie survient après l'accouchement.**

Les **facteurs prédisposant** à l'atonie utérine sont un **travail anormal**, un **élargissement important de l'utérus** (hydramnios) ou des **léiomyomes utérins** (tumeurs bénignes du myomètre). La perfusion intraveineuse d'**ocytocine** stimule les contractions utérines et diminue le risque d'atonie utérine.

Placenta accreta

Le placenta peut être retenu dans la cavité utérine lorsque le processus de clivage ou d'expulsion est incomplet. Après son expulsion, chaque placenta doit être inspecté pour **détecter des cotylédons manquants** qui peuvent rester à l'intérieur de l'utérus. Lorsque du tissu placentaire reste dans l'utérus, les contractions utérines sont déficientes et on observe un saignement excessif. Un curetage par aspiration permet d'éliminer le tissu résiduel.

La séparation du placenta de l'utérus peut être incomplète **lorsque les villosités placentaires pénètrent profondément dans la paroi utérine** pour former un **placenta accreta**. On n'observe pas de séparation du placenta lorsque l'attachement anormal concerne le placenta dans sa totalité.

L'attachement anormal du placenta au revêtement superficiel de l'utérus est appelé **placenta increta**. L'invasion extensive du muscle utérin est appelée **placenta percreta**.

Application clinique : maladie trophoblastique gestationnelle

La **môle hydatiforme** désigne le remplacement partiel ou total du tissu trophoblastique normal par des villosités dilatées ou hydropiques (oedémateuses).

Les môles complètes sont d'**origine paternelle** et résultent de la fécondation d'un ovule dépourvu d'ADN maternel (vide) par un spermatozoïde haploïde qui se reduplique à l'intérieur de l'œuf (Figure 23-15). Le caryotype le plus fréquent d'une môle complète est 46,XX, et on n'observe pas de fœtus.

Le fœtus d'une môle partielle est habituellement de caryotype 69,XXY (triploïde) constitué d'une série de chromosomes maternels haploïdes (23,X) et deux séries de chromosomes paternels haploïdes (46,XY ; dérivant de l'absence de disjonction méiotique ou de deux spermatozoïdes haploïdes fécondants). Un taux extrêmement élevé d'hCG est retrouvé chez les patientes porteuses d'une môle hydatiforme. La persistance d'un taux élevé d'hCG après l'élimination initiale du contenu intra-utérin impose un traitement complémentaire.

Un **choriocarcinome** est observé dans près de 20 % des cas de grossesses molaires.

Applications cliniques : rôles du placenta

La principale fonction du placenta est la régulation des échanges fœto-maternels de molécules, d'ions et de gaz. Cette fonction s'accomplit dans des zones spécialisées du syncytiotrophoblaste proches des capillaires fœtaux. Le transfert de molécules à travers la barrière placentaire peut suivre des voies intercellulaires et transcellulaires. La Figure 23-16 illustre les principaux aspects fonctionnels du placenta d'intérêt clinique et physiologique.

Échanges gazeux

L'oxygène, le dioxyde de carbone et le monoxyde de carbone s'échangent à travers le placenta par **diffusion simple**. L'utilisation d'anesthésiques comme l'oxyde nitreux (utilisé dans les soins dentaires) doit être proscrite au cours de la grossesse.

Transfert d'immunoglobulines maternelles

Les anticorps maternels, principalement les **IgG**, sont captés par le syncytiotrophoblaste puis transportées jusqu'aux capillaires fœtaux, transmettant au fœtus une **immunité passive**. Les molécules d'**IgM**, plus volumineuses, ne peuvent traverser la barrière placentaire.

Iso-immunisation Rhésus (antigène D)

Des anticorps maternels dirigés contre l'antigène D (présent dans le système Rh des globules rouges fœtaux) provoquent une maladie hémolytique (**érythroblastose fœtale**). Le fœtus est Rh-positif (Rh antigène D reçu du père) mais sa mère ne possède pas l'antigène D (elle est Rh-négative). L'**iso-immunisation** correspond à l'exposition et à la sensibilisation maternelles vis-à-vis des globules rouges fœtaux Rh+, principalement au cours de la délivrance. Lors d'une grossesse ultérieure, les anticorps anti-D (IgG) traver-

Hidden page

Hidden page

palléal sécrètent des IgA — qui seront transportées par transcytose dans la lumière des alvéoles.

Les cellules myoépithéliales sont 10 à 20 fois plus sensibles à l'ocytocine que les cellules musculaires lisses du myomètre.

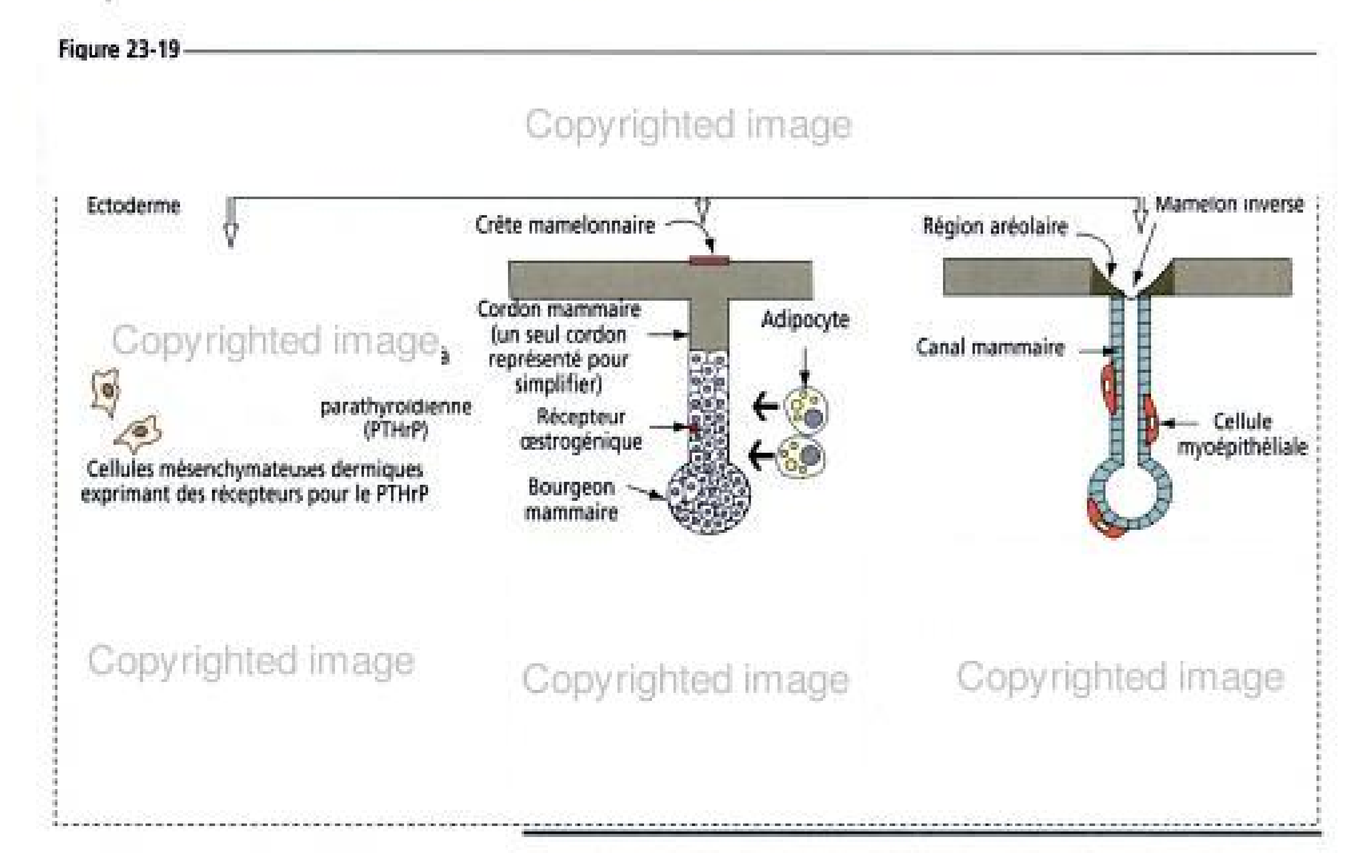
concentration d'IgA et de protéines — est remplacé par le **lait mature** (un complexe de **protéines**, de **matières grasses du lait**, de **lactose** et d'eau).

la fin du troisième trimestre (Figure 23-20). Les **canaux mammaires** deviennent les **canaux galactophores**.

Le mésoderme se différencie en un tissu conjonctif et adipeux, ainsi qu'en muscle lisse au niveau du mamelon. Certaines **cellules épithéliales luminales des canaux et des alvéoles sont les précurseurs des cellules myoépithéliales** qui migrent vers la région basale de l'épithélium de revêtement. La transformation épithéliale-myoépithéliale survient également dans la glande mammaire mature.

L'épithélium des galactophores des glandes mammaires de nouveau-nés peut répondre aux hormones maternelles et produire une sécrétion contenant de l'α-lactalbumine, de la graisse et des leucocytes. Cette sécrétion est appelée « lait de sorcière ». Dans la plupart des cas, le simple système canalaire mammaire embryo-fœtal reste inchangé chez l'enfant jusqu'au début de la puberté.

Figure 23-19



Chez le **fœtus mâle**, le système canalaire en développement subit une **involution du fait de la présence de testostérone**. Le rôle du mésoderme et des récepteurs à la testostérone est bien mis en évidence dans le **syndrome d'insensibilité aux androgènes** (**testicule féminisant** ; voir plus loin).

À la **puberté**, les **œstrogènes** circulants (en présence de prolactine) stimulent le développement des **galactophores** et l'hypertrophie du **tissu adipeux** environnant.

Aréole
Mamelon
Graisse

...t des **récepteurs œstro-** ... formation de nouveaux ... ession, qui disparaissent ... cycliques s'observent à chaque cycle.

Au cours de la **grossesse**, la prolactine et le lactogène placentaire, en présence d'œstrogènes, de progestérone et de facteurs de croissance, stimulent le **développement des galactophores** et **des alvéoles sécrétoires** aux extrémités des canaux ramifiés.

Pendant la **lactation**, le système canalaire galactophorique et le tissu alvéolaire lobulaire sont à leur stade maximal de développement et d'activité (voir Figure 23-20). La **prolactine** stimule la sécrétion des **cellules alvéolaires**.

Phénomène de succion pendant la lactation

Un **stimulus nerveux** au niveau du mamelon résultant de la **succion** détermine :

1. l'éjection de lait due à la stimulation de l'ocytocine. Cette dernière provoque la contraction des cellules myoépithéliales entourant les alvéoles.
2. l'inhibition de la sécrétion du **facteur de libération de l'hormone lutéinisante** par l'hypothalamus, résultant de l'**arrêt provisoire de l'ovulation**.

Le lait contient (Figure 23-21) :

1. des **protéines** (**caséine**, **α-lactalbumine** et de grandes quantités de **peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne** [**PTHrP**]), sécrétés sur le **mode mérocrine**.
2. des **lipides** (**triglycérides** et **cholestérol**) libérés par **sécrétion apocrine**.
3. des **sucres** (**lactose**, en particulier, produit dans l'appareil de Golgi à partir de glucose et d'uridine diphosphogalactose).

En outre, des **plasmocytes** présents dans le tissu de soutien entourant le tissu alvéolaire sécrètent des **dimères d'IgA**. Ces derniers sont captés par les cellules alvéolaires et transportés jusqu'à leur lumière selon un mécanisme analogue à celui décrit dans le Chapitre 16, Partie inférieure du tube digestif.

Hidden page

Parmi les maladies bénignes du sein, les **modifications fibrokystiques** (mastose fibrokystique) sont les plus fréquentes entre 20 et 40 ans. Des déséquilibres hormonaux sont associés à ces modifications fibrokystiques. Elles se caractérisent par une prolifération du tissu conjonctif et une déformation kystique des canaux. Les douleurs (**mastodynies**) ont tendance à se manifester de façon cyclique, parallèlement à la croissance rapide des kystes.

Le **fibroadénome**, seconde forme la plus fréquente de maladie mammaire bénigne, survient chez la femme jeune (20 à 30 ans). Les fibroadénomes sont des proliférations bénignes à double composante épithéliale et conjonctive, à croissance lente et sont en général indolores.

La **gynécomastie**, augmentation de volume du **sein chez l'homme**, est due à une modification de l'équilibre entre les œstrogènes du cortex surrénalien et les androgènes testiculaires. On peut l'observer au cours d'une **cirrhose** puisque le foie est responsable de la dégradation des œstrogènes. La gynécomastie est un signe clinique typique du **syndrome de Klinefelter** (47,XXY).

Environ 80 % **des cancers du sein** prennent leur origine dans le revêtement épithélial des canaux galactophores (Figure 23-22). **Les cellules épithéliales bordant les galactophores possèdent des récepteurs œstrogéniques et 50 à 85 % des tumeurs mammaires expriment des récepteurs aux œstrogènes.**

Il existe **deux types de récepteurs œstrogéniques, α** et **β**. Le récepteur α possède une affinité pour les œstrogènes supérieure à celle du récepteur β. Ce dernier joue le rôle d'un régulateur physiologique du récepteur α. L'expression du récepteur α est supérieure à celle du récepteur β dans les tumeurs infiltrantes par rapport au tissu mammaire normal. Ceci suggère que l'équilibre entre les récepteurs est important dans la détermination de la sensibilité du tissu aux œstrogènes et du risque relatif de développement d'une tumeur mammaire. Un grand nombre de tumeurs œstrogéno-dépendantes régressent après un traitement par un anti-œstrogène (**tamoxifène**).

L'héritage familial de deux gènes autosomiques dominants, ***BRCA1*** et ***BRCA2***, a été mis en évidence chez 20 à 30 % des patientes atteintes d'un cancer du sein. *BRCA1* et *BRCA2* codent pour des **protéines suppresseurs de tumeurs** interagissant avec d'autres protéines nucléaires. Le *BRCA1* de type sauvage peut supprimer les voies de transcription œstrogéno-dépendantes liées à la prolifération des cellules épithéliales de la glande mammaire. Une mutation de *BRCA1* peut entraîner la perte de cette capacité, favorisant la tumorogenèse. Les femmes porteuses de mutations de *BRCA1* et de *BRCA2* ont un risque plus important de développer un cancer infiltrant du sein ou de l'ovaire au cours de leur vie. Il a été prouvé que **la mastectomie totale bilatérale prophylactique** réduit de façon importante l'incidence du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2*.

L'hormonothérapie substitutive par les œstrogènes chez la femme **ménopausée** a été soupçonnée d'augmenter le risque de cancer du sein. **Avant la ménopause**, les ovaires sont la source principale d'œstrogènes. **Après la ménopause**, les œstrogènes proviennent principalement de l'**aromatisation** des androgènes surrénaliens (voir La surrénale, dans le Chapitre 19, Glandes endocrines) et ovariens dans le foie, le muscle et le tissu adipeux.

La glande mammaire possède un riche réseau sanguin et lymphatique favorisant la dissémination métastatique. La présence d'adénopathies axillaires métastatiques est le facteur pronostique le plus important.

INDEX

A

B

C

INDEX

N

O

HISTOLOGIE ET BIOLOGIE CELLULAIRE

Une introduction à l'anatomie pathologique

• KIERSZENBAUM •

Puisqu'une image vaut mieux qu'une centaine de mots, *Histologie et biologie cellulaire – Une introduction à l'anatomie pathologique* repose essentiellement sur des illustrations pour aider les étudiants à acquérir les clés de la compréhension de l'histologie et de la biologie cellulaire. La présentation du texte est concise puisque plus de 650 illustrations en couleurs, attrayantes, permettent de mettre en évidence, de façon efficace, chacun des aspects essentiels de la structure, de la fonction et également du dysfonctionnement d'une cellule !

Tout au long de l'ouvrage, l'histologie normale est corrélée à la biologie cellulaire et moléculaire, à l'anatomie pathologique et à ses applications cliniques. Ces corrélations démontrent le caractère essentiel des données de cet ouvrage dans la compréhension de la physiopathologie.

Histologie et biologie cellulaire – Une introduction à l'anatomie pathologique recouvre l'ensemble des informations nécessaires à la préparation des examens, notamment au cours des premiers cycles des études médicales. Et il constitue une approche illustrée unique, d'utilisation aisée, permettant de rendre des principes complexes faciles à comprendre et à mémoriser.

Abraham L. KIERSZENBAUM est professeur et président du Département de Biologie de la cellule et des Sciences anatomiques de la *Sophie Davis School of Biomedical Education, City University of New York*, États-Unis.

Pierre VALIDIRE dirige le Département d'Anatomie pathologique de l'Institut Mutualiste Montsouris à Paris. Il fut également médecin spécialiste de l'Institut Curie à Paris.

Patricia VALIDIRE-CHARPY, médecin biologiste, est attachée au Service d'Hématologie clinique de l'Institut Curie à Paris.



KIERSZENBAUM
ISBN 2-8041-4910-2